

Organismus und Fremdkörper.

Eine kritische Skizze.

Inaugural-Dissertation

der

medizinischen Facultät zu Jena

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

vorgelegt

von

Arthur Stüler, approb. Arzt

aus Gotha.

J E N A

Universitäts-Buchdruckerei G. Neuenhahn

1894.

Namentlich seit der Mitte dieses Jahrhunderts hat die Lehre von der Einheilung der Fremdkörper eine sehr intensive Bearbeitung erfahren. Eine grosse Anzahl von Experimentaluntersuchungen, meist an den gewöhnlichen Versuchstieren, teilweise indessen auch am Menschen selbst ausgeführt, bemühten sich die Bedingungen für die Einheilung fremder Körper, sowie die gröberen anatomischen und feineren histologischen Vorgänge bei derselben klarzulegen.

Reich an den feinsten histologischen Details ist die Arbeit von F. Marchand ²⁶. Seine Beobachtungen sind besonders wertvoll deshalb, weil die Experimente mit einer einzigen Ausnahme ohne alle Störung gleichmässig in derselben übereinstimmenden Weise bis zu Ende verliefen, und wie in keiner anderen Arbeit gerade auch die ersten Stadien des Einheilungsprozesses Berücksichtigung fanden, die in histogenetischer Hinsicht von der allergrössten Wichtigkeit sind. Die Arbeit verdient deshalb zum Ausgangspunkt genommen zu werden.

Marchand benutzte zu seinen Versuchen 23 Meer-schweinchen und 4 Kaninchen, in deren Bauchhöhle — einen Fall ausgenommen, wo er die vordere Augenkammer wählte — Schwamm, menschliche, mit blauer Leimmasse injizierte Lunge, Hollundermark, Amyloidleber, einmal auch Kork eingebracht wurde. Die Tiere erhielten immer gleichzeitig mehrere Stückchen, meist verschiedenen Materials. Die Dauer der Versuche schwankte zwischen 4 Stunden und 56 Tagen. Die Stückchen wurden „in geeigneter Weise desinfiziert“, — leider ist darüber keine bestimmtere Angabe

gemacht — „mit Alkohol behandelt und entweder trocken, nach Verdunstung des letzteren, oder noch mit Alkohol durchtränkt, oder nach Auswaschen mit reinem destillierten Wasser oder mit Kochsalzlösung eingebracht *).

Marchand schildert die makroskopischen Vorgänge folgendermassen: „Die Schwammstücke fixieren sich sehr frühzeitig nach der Einführung, was jedenfalls durch ihre Rauigkeit bedingt ist; nach 4 Stunden ist die Anheftung noch sehr locker, nach 7 Stunden bereits so fest, dass sich die Stücke bei der Herausnahme nicht mehr ablösen. Allmählich wird die Verbindung mit den umgebenden Teilen immer inniger; meist werden die Stückchen dann an der Bauchwand oder am Netz, auch häufig ganz in das letztere eingehüllt, oder am Darm, am Mesenterium oder an anderen Organen fixiert gefunden. Dabei bewahren sie ihre gelblich-durchscheinende Farbe und weiche succulente Beschaffenheit, in den ersten Tagen auch ihre etwas rauhe Oberfläche, soweit dieselbe noch freiliegt. Später, wenn die Stücke vom Bindegewebe umhüllt oder mit dem sie umgebenden Netz fest verwachsen sind, werden sie kleiner, abgerundet und derber. Schliesslich kann es nach Verlauf von 3—4 Wochen schwer sein, das Schwammstück als solches noch zu erkennen. Bei aseptischem Verlauf zeigte das Peritoneum weder Auflagerungen noch Trübungen; nur im Anfang ist in der nächsten Umgebung des Fremdkörpers leichte Trübung durch reichliche Wanderzellen und etwas stärkere Füllung der Gefässe zu bemerken. Die Lungenstückchen verhalten sich im Allgemeinen ähnlich; sie runden sich aber, entsprechend ihrer grösseren Weichheit, sehr frühzeitig ab und werden in den ersten Tagen nicht selten ganz freiliegend gefunden. Dabei sind sie von einem zarten Häutchen überzogen, welches durch Härtungsmittel opak, weisslich wird. Sehr bald schrumpfen die Stückchen und werden unansehnlicher, häufig schwer aufzufinden. Festere glatte Körper, wie Kork, gehärtete Leber, Hollundermark, bleiben

*) 26. pag. 8.

nicht selten anfangs ganz freiliegend, wenn sie nicht frühzeitig vom Netz umhüllt werden. Im Übrigen verhalten sie sich ähnlich wie die Schwammstückchen, d. h. sie umgeben sich mit einer durchscheinenden vascularisierten Hülle, welche mit dem Fremdkörper innig zusammenhängt, oder sie haften mit der einen Fläche an der Serosa der Bauchwand oder eines Bauchorgans, während die andere Fläche glatt und glänzend erscheint“*).

Ein abweichendes Resultat ergab nur ein gleichzeitig mit 2 Schwammstückchen eingebrachtes Stückchen Lunge. Das Meerschweinchen wurde am 10. Tage getötet. „Äusserlich war das Stückchen abgerundet, glatt, fest, von weisslicher, etwas bläulich durchschimmernder Farbe, und war fest am Mesenterium und einer Darmschlinge fixiert. Beim Durchschneiden kam unter einer bindegewebigen Kapsel eine weiche, weissliche, eiterähnliche Masse zum Vorschein, welche mikroskopisch aus dicht gedrängten, vielgestaltigen, rundlichen und eckigen Zellen bestand; dazwischen fanden sich Reste elastischer Fasern; in den äusseren Schichten war noch blaugefärbtes Lungengewebe vorhanden. An Schnitten nach der Härtung in Flemming'scher Lösung zeigte sich das Parenchym der Lunge in hohem Maasse zerstört; die Capillargefässe waren in den peripherischen Schichten nur noch unvollkommen erkennbar; die blaue Injectionsmasse grösstenteils in Gestalt grosser körniger Haufen in dem Granulationsgewebe verteilt, augenscheinlich an Wanderzellen gebunden, deren gefärbte Kerne überall deutlich sichtbar waren. In diesem Falle enthielten auch die geschwollenen Mesenterialdrüsen reichlich blaues Pigment . . . das gleichzeitig eingeheilte Schwammstück zeigte die gewöhnlichen Erscheinungen der Organisation“**).

Entkleidet man die Marchand'sche Schilderung des mikroskopischen Verhaltens seiner Präparate aller Ausdrücke, die Urteile über Herkunft und Bedeutung der einzelnen

*) 26. pag. 10. — **) 26. pag. 29 f.

auftretenden Gewebelemente involvieren würden, so ist der objective Befund folgender:

Um den Fremdkörper herum und von da aus dann successive in sein Inneres eindringend tritt schon 4—7 Stunden nach der Einführung ein Fibrinnetz mit zahlreichen runden Zellen auf. Gleichzeitig zeigt das subseröse Gewebe an der Stelle, wo der Fremdkörper anliegt, Schwellung und Anhäufung von runden Zellen ganz desselben Verhaltens wie in der Umgebung des Fremdkörpers, besonders reichlich in der nächsten Nachbarschaft der Gefässe. Bei den Körpern mit grösseren communicierenden Hohlräumen, wie Schwamm und Lunge, erfolgt das Vordringen beider Elemente rasch, beim Hollundermark aber, dessen Zellen nur kleine Öffnungen in ihren Cellulosewänden haben, langsam und auf einige wenige der äusseren Zellenlagen beschränkt bleibend.

Die runden Zellen zeigen, besonders deutlich bei Behandlung mit Chromosmiumessigsäure und Safraninfärbung, zwei verschiedene Formen. Die einen haben mehrere kleine, intensiv färbbare Kerne, die anderen meist nur einen, selten zwei grössere Kerne, die sich schwächer färben. Der Zellkörper ist bei beiden Formen nur durch eine ganz schwache Linie begrenzt, er selbst ganz blass. Diese runden Zellen lassen sich morphologisch durch nichts von den in den Gefässdurchschnitten enthaltenen Leukocyten unterscheiden, auch ihr gegenseitiges Mengenverhältnis entspricht im Anfang genau dem der beiden entsprechenden Formen der Leukocyten.

Daneben treten dann schon bald, mit der Zeit allmählich an Zahl zunehmend kleine runde Zellen auf, die an Stelle der Kerne kleine, glänzende, intensiv färbbare, anscheinend homogene Kügelchen enthalten. Diese Zellen finden sich am reichlichsten später, in den tieferen Lagen des Fremdkörpers. Hier zeigen sich dann auch Formen, wo neben einem grossen blassen Kerne mehrere kleine dunkelgefärbte Kerne, nicht selten durch einen hellen Hof vom Protoplasma geschieden, vorhanden sind. Ausschliesslich die grosskernigen Formen zeigen bei den Lungenpräparaten vielfach von der 72. Stunde an blaue Farbstoffansammlung;

dann enthalten auch die etwas angeschwollenen Mesenteriumdrüsen farbstoffhaltige Zellen im Zwischengewebe^{*)}).

Wo Haufen von runden Zellen zusammenliegen, machen sie vielfach den Eindruck einer Epithelschicht; doch ergibt sich aus den Übergangsformen zu runden Zellen, dass die eckige, „epitheloide“ Gestalt lediglich durch den gegenseitigen Druck verursacht sein mag.

An älteren Präparaten sind die kleinkernigen Formen, die anfangs die grosskernigen an Zahl bedeutend übertreffen, sehr viel spärlicher, als anfangs.

Nach Ablauf von 24—30 Stunden finden sich neben den bisher beschriebenen Elementen spindelförmige, polygonale und rundliche Zellen mit einem länglichen Kern, welcher grösser ist als der der grosskernigen runden Zellen, meist 1—2 dunkelfärbbare, stark hervortretende Kernkörperchen enthält. Sie sind durch diese Merkmale immer von den vorerwähnten Rundzellen zu unterscheiden, haben vor diesen auch noch das Kennzeichen voraus, dass sie anfangs nur an der Haftstelle des Fremdkörpers am Peritoneum vorkommen, seine freie Oberfläche aber ebenso wie seine tieferen Lagen erst später allmählich besetzen. Diese Zellen stehen oft in deutlich nachweisbarem Zusammenhang mit einander. Der freie Saum des Fremdkörpers zeigte vom 4. Tage ab diese Elemente, um diese Zeit und später sind sie ziemlich weit im Innern oft ganz „isoliert“^{**)} nachzuweisen. Vom 12. Tage ab wird überall an den Stellen, wo diese Zellen sich fanden, Bindegewebe sichtbar, das an der freien Peripherie des Fremdkörpers anfänglich noch rundliche Maschenräume einschliesst, dann aber dichter wird. Im Allgemeinen etwas später als die Zellen mit den grossen länglichen Kernen treten ebenfalls von aussen nach innen vordringend Gefässe auf, durch zarte Doppelreihen länglicher Kerne als solche erkennbar.

Mit dem Erscheinen der letztgenannten Gruppe von spindeligen, polygonalen und rundlichen Zellen gleichzeitig, niemals früher, treten genau der Ausbreitung derselben

^{*)} 26. pag. 17. — ^{**)} 26. pag. 19.

folgend und meist in unmittelbarer Nähe derselben zahlreiche mitotische Kernteilungsfiguren auf; ebenfalls erst gleichzeitig, also nie während der ersten 24 Stunden, in dem Gewebe, an dem der Fremdkörper adhaerent geworden ist*). Oft sind mehrere zusammenhängende Spindelzellen sichtbar, von denen eine in Teilung begriffen ist**).

Die runden Zellen der ersterwähnten Art zeigen wohl auch, und zwar schon früher, indirecte Kernteilungsfiguren, indessen sind diese klein und kümmerlich und treten an Zahl gegen die anderen verschwindend zurück. Neben diesen wenigen karyokinetischen Figuren finden sich bei den runden Zellen etwas häufiger Bilder, wo der Kern in „direkter Teilung“ begriffen erscheint, ohne dass eine Teilung der Zelle erfolgte. Nur einmal sah Marchand eine solche deutlich***).

Ein besonderes Interesse beansprucht noch eine Klasse eigenartiger Bildungen, die bereits nach 30 Stunden in den Präparaten vorkommen. Es sind Protoplastmassen mit mehreren grossen, bläschenförmigen Kernen. Die Anzahl der Kerne geht von wenigen bis ins Ungemessene. So finden sich fließende Übergänge zu den grosskernigen runden Zellen. Diejenigen mit relativ wenigen Kernen sind deutlich begrenzt, mit der zunehmenden Zahl der Kerne werden die Grenzen undeutlicher, und während man die mit wenigen Kernen ihrem Aussehen nach noch für Zellen halten könnte, bleibt schliesslich für die vielkernigen nur die Bezeichnung vielkerniger Protoplastmassen übrig. Diese Bildungen kommen zahlreich in Schwamm- und Hollundermarkpräparaten vor, in Lungenpräparaten fand sie Marchand nur in der Umgebung von zufällig mit eingeheilten Fremdkörpern, wie Haaren etc. „Die Kerne sind stets deutlicher bläschenförmig“ als bei den grosskernigen Rundzellen, „scharf umgrenzt, im Ganzen hell. Dabei ist die Chromatinsubstanz fast stets in Gestalt mehrerer dunkler Körner an dem Innenrande der Membran abgelagert.“ „Das Protoplasma ist meist durch

*) 26. pag. 20. — **) cfr. 26. Fig. 35. — ***) cfr. 26. Fig. 27.

eine eigentümlich matte, feinkörnige Beschaffenheit ausgezeichnet; bei stärkerer Vergrösserung, besonders an dünnen Stellen, kann man sich überzeugen, dass dieses Aussehen vielfach auf einer ganz feinvacuolären Structur beruht.“ In den grösseren Bildungen kommen oft helle Stellen mit 1—3 runden Kernen vor, die völlig kleinkernigen Rundzellen gleichen, und in einem Fall, wo ein Schwamm- und ein Lungenstückchen dicht neben einander eingeheilt waren, enthielten dieselben in allen Schnitten „mehr oder weniger reichliche blaue Pigmentkörnchen“*). Kernteilungsfiguren in diesen Bildungen sind nicht nachzuweisen gewesen.

Von Besonderheiten des Verlaufs bei den verschiedenen eingeheilten Fremdkörpern ist zu erwähnen, dass bei den Lungenpräparaten die runden Zellen oft ganz dicht die Alveolen erfüllten und ganz vorwiegend der kleinkernigen Form angehörten, und dass, wie schon angeführt, die vielkernigen Gebilde nur in der Umgebung kleiner mit eingeheilten Fremdkörper nachweisbar waren. Bei den Hollundermarkpräparaten waren die runden Zellen in der Tiefe sehr spärlich und meist kleinkernig, in den oberflächlich gelegenen eröffneten Markzellen reichlich und in der Mehrzahl grosskernig. Die älteren Präparaten zeigten Rundzellen in Zerfall und die grossen vielkernigen Gebilde vielfach in Verfettung begriffen. Das Fibrin zeigt bei Schwamm und Hollundermark ein eigentümliches Verhalten, das nicht übergangen werden darf. Zwischen dem Fibrin einerseits, den Schwammbälkchen und den Zellwänden des Hollundermarks andererseits treten Spalträume auf, die freie Rundzellen enthalten; in ihnen treten bei den Schwammpräparaten mit Vorliebe die ersten vielkernigen Bildungen auf. Bei der Lunge scheinen diese Spalträume, nach den Abbildungen zu urteilen, nicht vorzukommen. Das Fibrin bildet immer ein Netzwerk, dessen Maschen mit lymphatischer Flüssigkeit erfüllt sind**).

*) 26. pag. 26 f. — **) 26. pag. 12 f.

Versuchen wir nun unbeeinflusst von Lehrmeinungen lediglich mit Hilfe objectiv feststehender Thatsachen den Vorgang zu erklären. Die wichtigste Frage ist zweifellos die nach der Herkunft der einzelnen Elemente.

Die zuerst auftretenden runden Zellen gleichen vollständig weissen Blutzellen. Seit Cohnheims klassischem Versuche wird kein Unbefangener anstehen, sie für ausgewanderte Leukocyten anzusprechen. Dass sie nicht von Gewebszellen aus der Umgebung der Fremdkörper abstammen, beweist der vollständige Mangel von mitotischen Kernteilungsfiguren in der ersten Zeit. Dass sich unter ihnen gelegentlich die eine oder andere abgestossene Endothelzelle finden kann, ist selbstverständlich, aber dann nur ein zufälliger Nebenumstand. Ist die Abstammung der ersten Rundzellen aus den weissen Blutkörperchen sonach sicher gestellt, so bleibt doch hinsichtlich des genaueren Vorganges manches zweifelhaft. Wie schon erwähnt, ist in der ersten Zeit das gegenseitige Mengenverhältnis der ausgewanderten Leukocyten dasselbe, wie das der noch in den Gefässen befindlichen. Danach liegt die Annahme nahe, dass beide Formen in demselben Verhältnis, wie sie vorhanden sind, auch auswandern. Wie erklärt sich dann aber die Thatsache, dass die anfänglich in der Minderzahl befindlichen grosskernigen Rundzellen später die Oberhand gewinnen? Cohnheim half sich leicht, indem er die kleinkernige Form in die grosskernige übergehen liess*). Diese Hypothese, der auch andere beigetreten sind, steht aber vollständig in der Luft und widerspricht geradezu aller biologischen Erfahrung. Ich kenne wenigstens abgesehen von der Verschmelzung des Pronucleus mit dem Spermakern zum Furchungskern, welche für unseren Fall nicht herangezogen werden kann, kein Beispiel der Entstehung eines Kernes aus mehreren. Dagegen ist das Umgekehrte oft genug beobachtet. Die Ableitung der kleinkernigen Form aus der grosskernigen würde also keine theoretischen Bedenklich-

*) 26. pag. 37.

keiten hervorrufen. Wie kommt aber dann das schliessliche Überwiegen der grosskernigen Form zu Stande? Das erwähnte Vorkommen farbstoffhaltiger Zellen im Zwischengewebe der Mesenterialdrüsen bei den Lungenpraeparaten beweist im Verein mit dem Befund farbstoffbeladener Rundzellen, dass letztere wenigstens teilweise ihre Wanderung nicht nur bis zum Fremdkörper ausdehnen, sondern von da noch weiter fortsetzen. Danach könnte man annehmen, dass nur die kleinkernige Form das Vermögen besitzt, noch weiter zu wandern, dass infolge dessen die grosskernige sich allmählich anhäufen muss. Dem widerspricht aber zunächst schon die Beobachtung Marchands, dass nur grosskernige Rundzellen Farbstoff enthielten. Wenn demnach zweifellos eine Menge grosskerniger Zellen weiterwandern, während dasselbe für die kleinkernigen keineswegs erwiesen ist, so kann meines Ermessens nur noch die Erklärung übrig bleiben, dass die grosskernigen Leukocyten an Ort und Stelle immer in Menge neu erscheinen, während die kleinkernigen zerfallen. Denn nach den Beobachtungen Marchands erscheint die Annahme einer nur irgendwie erheblichen Vermehrung der grosskernigen Leukocyten durch Teilung unmöglich.

O. Hertwig³² fand, dass überreife, auf — 2 bis 3° C. abgekühlte, mit dünner Methylenblaulösung behandelte Eier von Echinodermen neben anderen Eigentümlichkeiten oft eine sehr lebhafte Kernteilung zeigen, welcher die Zellteilung nicht gleichen Schritt hält. Dasselbe Verhalten boten parthenogenetisch sich entwickelnde Eier, bei denen also die multiplen Kerne sämtlich von dem einen Keimbläschen abstammen.*) Die für Eier unbestreitbar pathologische Bildung von mehr Kernen als Furchungszellen beruhte also auf dem Einfluss schädigender, schwächender Ursachen. Wenn dann nach Arnold**) feststeht, dass bei den grosskernigen Leukocyten eine Vermehrung der Kerne thätssächlich stattfindet, ohne dass immer damit eine Zellteilung verbunden sein

*) 32. — **) 26. pag. 39.

müsste, so liegt es mindestens sehr nahe, diesen Vorgang als einen degenerativen aufzufassen. Für diese Auffassung spricht, dass in den Fremdkörpern Marchands sich namentlich später vielfach Rundzellen mit kleinen Kügelchen an Stelle der kleinen Kerne fanden, die nur aus Leukocyten hervorgegangen sein können und doch zweifellos als Degenerationsproducte aufgefasst werden müssen.

Die Thatsache, dass normales Blut vielkernige Leukocyten enthält, und dass diese etwa 70 % aller weissen Blutzellen ausmachen, scheint gegen die Auffassung derselben als Degenerationsproducte zu sprechen. Und doch sind sie solche. Jedes Lebewesen hat ein zeitlich begrenztes Dasein; wie der Gesamtorganismus einmal sicher dem Alterstode verfällt, ebenso sicher hat jede Zelle nur eine bestimmte Lebensdauer. Ihr Tod tritt aber unter physiologischen Verhältnissen nicht plötzlich ein, sondern wird langsam durch degenerative Erscheinungen eingeleitet. Gerade bei den Hertwig'schen Versuchen sieht man, dass das Alter ein anderen offenbaren Schädlichkeiten gleichzustellendes Moment ist, welches dieselben Degenerationserscheinungen, gerade auch abnorm vermehrte Kernteilung, hervorruft.

Ist es richtig, dass die vielkernigen Leukocyten durch Degeneration aus den grosskernigen hervorgehen, so ist die Annahme, dass beide Formen in demselben Verhältnis, in dem sie in den Gefässen vorhanden waren, austreten, offenbar unhaltbar. Die Ernährungsbedingungen nach der Auswanderung sind erheblich schlechtere als in den Gefässen. Es müssten also die vielkernigen Degenerationsformen ausserhalb der Gefässe erheblich häufiger sein, als in denselben. Schon aus diesem Grunde ist anzunehmen, dass die Fähigkeit der Diapedesis den grosskernigen Leukocyten entweder ausschliesslich, oder mindestens vorzugsweise zukommt. Die Versuche über Chemotaxis haben bewiesen, dass die weissen Blutkörperchen eine aktive Beweglichkeit besitzen; danach muss auch die Diapedesis, wie dies ja thatsächlich geschieht, als eine aktive Thätigkeit der Leukocyten, als eine Lebensäusserung aufgefasst werden. Dann ist es aber verständlich,

dass nur die lebenskräftigeren, also mindestens vorzugsweise die grosskernigen Formen auswandern. Die Beobachtungen Marchands haben nun ergeben, dass auch andere Funktionen lebendiger Thätigkeit nur von den grosskernigen Rundzellen ausschliesslich besorgt werden. So fanden sich Farbstoffansammlungen ausschliesslich in diesen, während umgekehrt Bilder vorkamen, wo eine kleinkernige Rundzelle von einer grosskernigen in ihr Inneres aufgenommen war. *) Diese Thatsachen sind nur geeignet die Annahme zu stützen, dass die kleinkernigen Leukocyten stark geschwächte, vielleicht schon ganz tote Zellen vorstellen. Man wird dadurch zu dem Schlusse gedrängt, dass auch die Fähigkeit vom Fremdkörper wieder weiter weg zu wandern, nur oder wenigstens vorzugsweise den grosskernigen Leukocyten zukommt.

Dies alles ist zu berücksichtigen, wenn man eine Erklärung der Abänderung des Mengenverhältnisses beider Zellarten in dem Fremdkörper versuchen will. Ich stelle mir den Vorgang folgendermassen vor: Die Leukocyten wandern aus, entweder nur grosskernige, oder wenigstens diese in der Mehrzahl. Sie finden ausserhalb der Gefässe schlechte Ernährungsverhältnisse, degenerieren daher rascher als in den Gefässen. So verwandeln sich die grosskernigen bald in kleinkernige, soweit sie liegen bleiben und nicht weiterwandern. In dem Fibrinnetz stellt sich bald eine Circulation von Lymphe ein. Dadurch und später durch das Auftreten der Gefässe werden die Ernährungsbedingungen bessere; infolge dessen bleiben die grosskernigen, solange sie in der Nähe des Fremdkörpers, und noch nicht weitergewandert sind, wenigstens in der Mehrzahl lebenskräftig. Es kommen also nur ganz wenige neue kleinkernige Elemente hinzu. Andererseits zerfallen die vorhandenen kleinkernigen Zellen vielfach, werden als ganze Individuen oder Trümmer von den grosskernigen aufgenommen und fortgeschleppt und nehmen auf diese Weise allmählich an

*) cfr. 26. Fig. 27 a.

Zahl ab. An Stellen, wo die Bewegung eine gehinderte ist, können diese Verhältnisse natürlich nicht eintreten; da müssen die kleinkernigen in der Mehrzahl bleiben. Daraus erklärt sich der Umstand, dass in der Tiefe der Präparate, in den Hollundermarkzellen, die geschlossen waren und so nur die kleine Öffnung frei liessen, und in den Lungenpräparaten, wo die Massenhaftigkeit der Leukocytenansammlung eine Stauung der Bewegung hervorbringen musste, die kleinkernige Form die grosskernige überwog. Gerade die Hollundermarkpräparate sind dafür charakteristisch. Wo die Erschwerung der Bewegung nicht vorhanden war, in den äusseren, durch den Schnitt eröffneten Markzellen waren auch die grosskernigen Leukocyten in der Überzahl vorhanden.

Diese Verhältnisse bedürfen noch einer genaueren Untersuchung. Durch Behandlung von Netz oder Mesenterium mit einem heftig wirkenden Entzündungserreger, wie etwa Crotonöl, und Fixierung der Kernteilungsfiguren in den wegen ihrer Dünne sehr geeigneten Organen nach verschiedener Dauer des Versuchs wäre leicht Klarheit über die fraglichen Vorgänge zu gewinnen. Soviel steht aber schon jetzt durch Marchands Versuche fest, dass die anfangs auftretenden Rundzellen aus den Gefässen ausgewanderte Leukocyten sind, die mindestens keiner irgendwie in Betracht kommenden Proliferation fähig vielfach an Ort und Stelle zerfallen, vielfach mit Teilen des Fremdkörpers beladen wieder auswandern.

Ein grosses Verdienst Marchands ist es von diesen Rundzellen eine zweite Gruppe von Zellen scharf unterschieden zu haben. Es sind dies die bald spindeligen, bald länglichen, bald rundlichen, bald polygonalen Formen, bei denen der Kern grösser als bei den grosskernigen runden Zellen, meist länglich, stets mit einem oder mehreren deutlichen Kernkörperchen versehen ist. Sie zeigen im Gegensatz zu den Leukocyten zahlreiche und kräftige Mitosen. Bei dem deutlichen Unterschied liegt gar kein Grund vor, beide Formen in einen genetischen Zusammenhang zu bringen.

Das Auftreten dieser Elemente erfolgt stets erst, wenn das angrenzende Gewebe zahlreiche Kernteilungsfiguren zeigt, und schreitet stets von der Haftstelle des Fremdkörpers allmählich auf dessen freie Oberfläche und gegen dessen Mitte hin vor. Oft kann man mehrere Elemente in deutlichem Zusammenhang und eines derselben in mitotischer Teilung begriffen sehen*). Marchand schliesst mit vollem Rechte aus diesem Verhalten, dass diese Elemente von dem benachbarten Gewebe abstammen. Daraus, dass die einzelnen Elemente im mikroskopischen Bilde nicht immer im Zusammenhang stehen, folgert er aber sehr mit Unrecht, dass sie nicht in den Fremdkörper „hineinwachsen“, sondern dass sie die Fähigkeit besitzen unter vollständiger Lostrennung vom Mutterboden selbständig zu „wandern“. Diese Annahme wäre ohne Zweifel berechtigt, wenn der Raum nur zwei Dimensionen hätte. Es ist aber freilich ein nur zu häufiges Ereignis, dass gerade beim Mikroskopieren die dritte ausser Acht gelassen wird. Dann wird verlangt, dass eine Spindelzelle unter allen Umständen als — Spindelzelle in die Erscheinung treten soll. Die runden, polygonalen und länglichen Elemente, die Marchand in seinen Schnitten fand, stellen Quer- und Schrägschnitte der Spindelzellen vor, die selbstverständlich an Zahl die Längsschnitte bedeutend übertreffen müssen. Wahrscheinlich zeigen senkrecht auf die Haftfläche des Fremdkörpers angelegte Schnitte in der Nähe der Grenze zwischen diesem und dem benachbarten Gewebe relativ viel „Spindelzellen“, in den davon entfernteren Bezirken mehr längliche, polygonale und runde Zellen, die als Schräg- und Querschnitte selbstverständlich keinen Zusammenhang zeigen können. Es liegt also wegen des Mangels eines solchen durchaus noch kein Grund vor diesen Elementen eine selbständige Locomotionsfähigkeit zuzuschreiben.

Hinsichtlich der Herkunft dieser Zellen nimmt Marchand an, dass wahrscheinlich sowohl die Endothelzellen

*) cfr. 26. Fig. 35.

der Serosa, wie auch die eigentlichen Bindegewebszellen und auch die 3 Gefässhäute bei der Production beteiligt sind. Er schliesst dies, wie scheint, aus dem Umstand, dass diese verschiedenen Elemente sämtlich karyokinetische Teilungsfiguren zeigen. Das Vorkommen von Kernteilungsfiguren in dem Serosaendothel beweist nichts für die Beteiligung desselben bei der Bindegewebsbildung. Marchand giebt selbst an, dass die Endothelzellen derjenigen Teile der Serosa, welche unmittelbar an den Fremdkörper angrenzen, entweder ganz geschwunden, nicht mehr nachweisbar sind, und zwar schon in den ersten Stunden, oder an Stellen, wo die Verbindung lockerer, nicht so innig ist, noch unverändert in ihrer abgeplatteten Gestalt erkennbar sind*). Es ist nichts natürlicher, als dass die geschwundenen Endothelien wieder ersetzt werden. So müssen ja die Endothelzellen in Wucherung geraten. Wie leicht aber durch blosse Berücksichtigung der Verhältnisse in situ Täuschungen entstehen können, zeigen Untersuchungen, auf die wir gleich kommen müssen, die von Ziegler.

Vorher verdient aber noch das Verhalten des Fibrins eine Besprechung. Die in den Schwamm- und Hollundermarkpräparaten vorkommenden Spalträume enthalten freie Leukocyten. Daraus schliesst Marchand mit Recht, dass sie nicht durch die Härtung hervorgerufene Kunstproducte darstellen, sondern schon intra vitam durch Zusammenziehung des Fibrins entstanden sein müssen. Dass diese Annahme richtig ist, dafür spricht aber weiter noch das unterschiedliche Verhalten der Hollundermark-, Schwamm- und Lungenpräparate. Die Hollundermarkzellen sind starre, durch geringe Kräfte nicht oder kaum zusammendrückbare Hohlräume; Schwamm lässt sich leicht zusammendrücken, bietet aber doch einen gewissen elastischen Widerstand; Lunge leistet kaum noch einen solchen. Bei der Lunge werden daher die schrumpfenden Fibrinfäden, welche sich durch die Alveolen netzförmig verbreiten, deren Wände nachziehen,

*) 26. pag. 14.

sodass keine, oder nur geringe Spalträume entstehen; die Zellenwände des Hollundermarks dagegen werden dem Zuge gar nicht folgen; daher entstehen hier die grossen Spalträume. So erklärt sich auch die rasche Verkleinerung der Lungenpräparate und die etwas langsamere der Schwammpräparate schon in den ersten Tagen, wo von einem Narbenzug noch nicht die Rede sein kann. Wo die grösseren Spalträume sind, muss unter sonst gleichen Verhältnissen die Beweglichkeit der wandernden Elemente eine freiere sein; da, wo diese behindert ist, müssen sich jene Elemente anhäufen. Möglicherweise erklärt sich nur dadurch allein der grosse Zellenreichtum der Lungenpräparate.

Die weiteren Vorgänge bei den Marchand'schen Versuchen lassen sich besser im Zusammenhang mit dem Ergebnis anderer Arbeiten gehörig würdigen. In dieser Hinsicht kommen zunächst die Untersuchungen Zieglers aus den Jahren 1875 und 1876 in Betracht*).

Diese beiden Arbeiten enthalten sehr genaue Beobachtungen und ausgezeichnete Abbildungen, welche gegenüber den manchmal etwas gewagten Folgerungen des Textes ein Muster objectiver Darstellung sind. Ziegler benutzte als Fremdkörper kleine Glasplättchen, auf welche ein Deckgläschen gekittet war, sodass zwischen beiden ein Capillarraum entstand. Bei den „gelungenen“ Versuchen waren die Plättchen in dem subcutanen lockeren Bindegewebe von üppigen Granulationen umgeben und zeigten in den ersten 8 Tagen Zellen, welche Ziegler kurzweg für eingewanderte Leukocyten erklärt. An älteren Präparaten fand sich eine mehr oder weniger dichte Schicht epithelähnlicher Zellen, die mit Recht für nur der Form nach veränderte Abkömmlinge der ersterwähnten Zellen erklärt werden, zwischen einem eigentümlichen Netzwerk. Dann fehlten auch nicht jene mehr- und vielkernigen Gebilde, wie in den Experimenten Marchands, über deren Bedeutung wir noch gar nicht geredet haben. Dann treten Gefässe auf, und es zeigen sich spindelige Elemente.

*) 6. und 7.

Dies der Vorgang bei den „gelungenen“ Präparaten. Wie erklärt sich derselbe? Ziegler lässt einfach alle in den Plättchen vorkommenden Bildungen aus den anfänglich auftretenden Zellen hervorgehen, die er für Leukocyten erklärt. Er sieht also in dem ganzen Vorgang, wie er sich zwischen seinen Plättchen abspielt, einen progressiven Prozess. Er hebt in seiner Arbeit mit Recht die grosse Ähnlichkeit seiner Plättchenpräparate mit Schnitten durch Tuberkel hervor, die zweifellos in hohem Masse vorhanden ist. Aber gerade diese grosse Ähnlichkeit mit einem Tuberkel muss heutigen Tags die Annahme einer progressiven Entwicklung sehr gewagt erscheinen lassen. Gerade im Tuberkel sind ja alle Übergänge der Degeneration bis zum vollständigen Zerfall so ausserordentlich leicht zu studieren. Es kann hier unmöglich genauer auf alle Folgerungen Zieglers eingegangen werden. Wenn man die Marchand'sche Darstellung der Herkunft der Spindelzellen und Gefässe gelesen hat, wird man sich unmöglich durch die Beschreibung Zieglers überzeugen lassen können, dass diese beiden Bildungen aus den anfangs eingewanderten Zellen und aus den von diesen angeblich durch aktive Thätigkeit einer Zelle erzeugten vielkernigen Protoplasamassen hervorgegangene Produkte vorstellen. Aus dem Umstand, dass vielfach die vielkernigen Gebilde die neugebildeten Gefässsprossen umgeben, ist doch keinesfalls ohne weiteres der Schluss erlaubt, dass letztere aus ersteren entstehen.

Interessant ist es, dass Ziegler unbewusst zu der Behauptung Marchands, dass die Spindelzellen und die Gefässe von den Gewebszellen aus der Umgebung des Fremdkörpers abstammen, selbst einen weiteren Beleg liefert. Er wurde bei einem 76 Tage alten Präparat durch einen Befund überrascht, den er bis dahin noch nicht erhalten hatte. „Es war . . . die Kapsel um die Plättchen durchaus noch nicht durchgehends bindegewebiger Natur, sondern zeigte noch reichliche Granulationen an der Innenfläche. Bei dem Herauspräparieren aus der Kapsel fiel mir auf, dass zwischen die Plättchen zahlreiche feine Fäden sich hineinzogen . . .

Bei der . . . Untersuchung fand ich zwischen den Plättchen grösstenteils kleine Rundzellen. Zwischen denselben lagen ab und zu ein- und mehrkernige grössere Zellen teils von rundlicher, teils von keulenförmiger, teils von spindeligem Gestalt. Ein Teil derselben schien mir durch Fäden verbunden zu sein. Um hierüber ins Klare zu kommen, versuchte ich an einzelnen Stellen die Rundzellen auszuspülen. Es gelang mir dies dadurch, dass ich vermittelst einer Spritzflasche einen mässig starken Strahl verdünnter Müller'scher Flüssigkeit gegen die Eintrittsstelle der Fäden richtete. Die Zellen zwischen den Glasplatten gerieten nach und nach in Strömung und es gelang mir, den grössten Teil derselben zu entfernen. Die grossen Zellen änderten ihre Lage zumeist nur wenig, nur einige wurden durch die Strömung bedeutender aus ihrer Stellung gebracht. Ich bemerkte jedoch sofort, dass sie hierbei nicht abgeschwemmt wurden wie die kleinen Zellen, sondern nur je nach der Strömung bald mehr nach links, bald mehr nach rechts zu liegen kamen.

Die genauere mikroskopische Untersuchung zeigte bald, worin das seinen Grund hatte. Es waren die grossen Zellen meist nicht frei, sondern untereinander durch dünnere und dickere Fäden verbunden . . . Der Verlauf der Fäden ist im Allgemeinen nach innen gerichtet“*).

Diese Beobachtung widerlegt aber auch meines Erachtens die oben angeführte Ansicht Marchands, dass die spindeligen, runden und länglichen Zellen freie Wanderungsfähigkeit besitzen sollen. Bei den Glasplättchen war diesen Elementen nur die Ausbreitung nach zwei Dimensionen gestattet. Sie erscheinen hier in vorwiegend spindeligem Form und sind sämtlich durch Fädchen mit einander vereinigt. Dass diese zum Teil recht feinen Gebilde in einem gefärbten Celloidinschnitt namentlich, wenn sie quer getroffen sind, leicht übersehen werden müssen, ist selbstverständlich. Es sei hierbei noch erwähnt, dass Ziegler in der Abbildung

*) 7. pag. 19 ff.

sehr viele dieser Zellen ohne Kerne erscheinen lässt. Es kann kaum einem Zweifel unterliegen, dass diese kernlosen Zellen in mitotischer Teilung begriffen sind. Von Interesse ist ausserdem, dass diese Fädchenzellen vielfach mit Gefässen und Gefässsprossen in Verbindung stehen, sodass es mir auch mit Rücksicht auf die embryonale Entwicklung des Bindegewebes am wahrscheinlichsten erscheint, dass auch in unseren Präparaten die Bildung der Fadenzellen und der Gefässe von den alten Gefässwandungen ausgeht.

Es fragt sich nun, wie die anderen Vorgänge in den Plättchen zu erklären sind. Da müssen wir zunächst zu der Bedeutung der vielkernigen Protoplasmamassen Stellung nehmen. Dass diese aus den eingewanderten Leukocyten hervorgehen, ist bei der lückenlosen Serie von Übergangsformen zu diesen gar nicht zu bezweifeln. Aber über das nähere Wie? gehen die Ansichten auseinander. Ziegler in seinem Drange alle Bildungen seiner Plättchen als progressive zu erklären muss natürlich infolgedessen die vielkernigen Gebilde als aus einer einzigen Zelle durch deren aktive Lebensäusserung hervorgegangen und demgemäss einer einzigen Zelle gleichwertig betrachten. Daneben muss er doch aber die Möglichkeit einer Entstehung aus mehreren Elementen zugeben, und hilft sich in der Weise, dass er diese angeblich nicht sehr häufige Modification „einfach“ als eine Verschmelzung zweier oder mehrerer Entwicklungscentren auffasst*). Den Beweis für die Richtigkeit seiner Annahme bleibt er aber schuldig; denn was er pag. 58 ff. als Beweis dafür anführt, kann als solcher doch unmöglich gelten sollen. Erwiesen ist, wie wir bereits gesehen, dass grosskernige Leukocyten unter Umständen durch fortgesetzte Kernteilung in kleinkernige übergehen können; dass sie aber in der von Ziegler behaupteten Weise in vielkernige Gebilde mit grossen, noch deutlicher bläschenförmigen Kernen übergehen, hat noch niemand erwiesen. Dagegen spricht manches für den Vorgang, den Ziegler als die seltenere

*) 6. pag. 64.

Modification betrachtet. Lieberkühn fand bei der Beobachtung von in Capillarröhrchen aufgefangenem Salamanderblut Veränderungen der Leukocyten. „Die Grösse mancher Exemplare überstieg die der aus frischem Blute entnommenen um das Mehrfache, aber auch die Zahl der Kerne war auffallend, bis zu 18 wuchs sie an. Sie boten das Bild von Riesenzellen dar. Möglicherweise sind es mehrere farblose Plutkörper von gewöhnlicher Grösse, zu einem Körper vereinigt unter Verschwinden der Zellgrenzen. Viele enthielten rote Blutkörper, theils normal gefärbte, theils weissfarbige, auch Stücke von ihnen in ihrem Innern. Während der Beobachtung nahmen sie noch farbige auf, sie trieben Fortsätze aus auf ein entfernt liegendes farbiges hin, umgossen es und zogen den Fortsatz zugleich mit dem eingehüllten roten Körper in sich hinein. Die zahlreichen, oft ganz ungewöhnlich grossen Körner der contractilen Substanz verschoben sich so weit, wie es die contractile Substanz selbst that, und das Ganze gewährte das Bild einer sich langsam bewegendem und Nahrung aufnehmenden Amöbe“^{*)}). Dafür sprechen auch die nicht seltenen Bilder, wo ein- oder mehrkernige Gebilde der grosskernigen Form in einem runden hellen Hof mehrere kleine Kerne enthalten. Dieser helle Hof mit seinen Kernen lässt sich kaum anders als eine aufgenommene kleinkernige weisse Blutzelle auffassen. Wenn aber kleinkernige Leukocyten von grosskernigen aufgenommen werden, warum sollten dann diese sich nicht unter einander verbinden können? Dieser Entstehungsmodus ist demnach in hohem Masse begreiflich.

Das frisch dem lebenden Salamander entnommene Blut zeigt die fraglichen Gebilde nicht; diese treten erst im Laufe der Aufbewahrung in den Capillarröhrchen auf. Danach liegt es nahe, sie als Degenerationsproducte aufzufassen. Die pathologische Embryologie bietet auch hier vielleicht den Schlüssel zur Lösung der Frage. Es ist bekannt, dass normale Eier nur einer Spermazelle den Eintritt gestatten.

*) 26. pag. 49.

Bei durch Kälte etc. geschädigten sowie bei überreifen Echinodermeneiern fand O. Hertwig, dass diese mit einer ganzen Anzahl von Spermazellen sich verbinden. Man kann sich vielleicht vorstellen, dass nur unter dem Einfluss gewisser schädigender Momente die grosskernigen Leukocyten ihre individuelle Selbständigkeit gewissermassen aufgeben und so mit einander verschmelzen. Dazu gehört aber immer noch eine gewisse, nicht unbedeutende Lebensenergie; denn tote oder erheblicher geschwächte Leukocyten werden sich nicht in der Weise zu vielkernigen Gebilden vereinigen können. Dafür spricht auch, dass, solange diese Gebilde noch scharf umgrenzt sind, in ihnen nur grosse Kerne vorkommen. Die kleinkernige Form nimmt an dem Aufbau offenbar nie aktiv mit Teil, wird höchstens passiv eingeschlossen. E. Marchand stellte fest, dass bei der Einheilung von Fremdkörpern mit Jodoform zusammen die Bildung der vielkernigen Elemente unterbleibt. Vielleicht erklärt sich dies so, dass durch das freiwerdende Jod die Leukocyten derart stark geschädigt werden, dass sie die fragliche Verschmelzung nicht mehr vollführen können.

Nehmen wir an, die vielkernigen Gebilde seien durch Verschmelzung geschwächter grosskerniger Leukocyten entstanden; wie haben wir uns dann den Vorgang zwischen den Glasplättchen vorzustellen? Es lässt sich nach den Marchand'schen Versuchen nicht bezweifeln, dass in der That die zuerst auftretenden Zellen Leukocyten sind. Die Plättchen hatten eine Länge von 16—20 mm, eine Breite von 8—12 mm. Es ist klar, dass in dem Capillarraume die Lymphbewegung schon ohne weiteres keine sehr lebhafte sein konnte, und dass diese in der Masse noch viel beschränkter werden musste, als sich der Raum mit den Leukocyten successive erfüllte. Mit dieser Erschwerung der Lymphcirculation ist aber ohne weiteres hochgradige Erschwerung der Ernährung gegeben, die nicht ohne Folgen für die eingewanderten weissen Blutkörperchen bleiben konnte. In dem Capillarraum musste der Tod der Leukocyten viel schneller erfolgen, als in den Blutgefässen und sogar nach

erfolgter Diapedesis in den Geweben. Denn in diesen ist im Lymphstrom eine verhältnismässig günstige Ernährungsquelle gegeben. Während in den Geweben mehr eine gegenüber der normalen Altersveränderung beschleunigte Degeneration eintreten wird, ist bei den sehr ungünstigen Existenzbedingungen in den Plättchen eher zu erwarten, dass die Leukocyten der Tod ereilen wird, noch bevor sie Degenerationsänderungen durchmachen können. In der That scheint bei den Plättchenversuchen, nach den Abbildungen zu urteilen, die kleinkernige Form der Leukocyten nur in geringer Anzahl gegenüber der grosskernigen vertreten zu sein.

Ich denke mir den Vorgang folgendermassen. Sofort nach der Einwanderung der Leukocyten in den Capillarraum der Plättchen wird ein Teil an den Wänden derselben ankleben und dadurch an der Weiterbewegung verhindert sein, während die anderen sich noch durch einander tummeln. Je dichter die Anhäufung im Capillarraum wird, desto mangelhafter wird die Ernährung. Die älteren und schwächeren Leukocyten sterben ab, stellen damit ihre Eigenbewegung ein und werden nun von den noch beweglichen fortgestossen. Dadurch werden leicht inselförmige Anhäufungen toter Leukocyten entstehen, besonders da, wo schon vorher durch Ankleben von Blutzellen ein Bewegungshindernis gesetzt ist. An den übrigen Stellen fristen die Leukocyten noch eine *vita minima* und machen daselbst die Degenerationsveränderungen durch, wie wir sie schon kennen gelernt haben; sie werden zu kleinkernigen Leukocyten oder zu vielkernigen Gebilden. An den inselförmigen Anhäufungen quellen in der Folge die Zellen, beengen sich gegenseitig im Raum und nehmen durch Druck die eckige, „epitheloide“ Gestalt an; scheiden eine härtere Rindenschicht ab, die ein „Reticulum“ bildet. Dieses „Reticulum“ setzt den in der Folge eindringenden Spindelzellen und Gefässen einen grösseren Widerstand entgegen, als die zwischenliegenden im Zerfall begriffenen Bezirke. Daher breiten sich die beiden neu auftretenden Elemente in letzteren vorzugsweise aus; daher die eigentümliche Anordnung der Gefässe, die

Ziegler zu der Annahme führte, sie entstünden aus den vielkernigen Protoplasmamassen.

Demnach hätte man zwischen einer regressiven und einer progressiven Phase in der Entwicklung zwischen den Plättchen zu unterscheiden, letztere würde sich lediglich auf das Auftreten der Spindelzellen und Gefässe beschränken. Solange für die vielkernigen Gebilde nicht der Nachweis des wichtigsten Kriteriums einer voll und ganz lebenskräftigen Zelle, des Vorkommens mitotischer Kernteilung, geführt wird, darf man sie meiner Meinung nach nicht als progressive Elemente deuten. Marchand schliesst aus in Fig. 41 und 42 wiedergegebenen Bildern, dass das Hindurchtreten der Riesenzellen durch die kleinen Öffnungen der Hollundermarkzellen auf einer aktiven Wanderung beruhe*). Dem gegenüber muss betont werden, dass jene Riesenzellen ebenso gut völlig passiv infolge der Schrumpfung des Fibrins durch die Öffnung „gezogen“ worden sein können.

Unsere Kenntnisse von den Degenerationsveränderungen der Zellen, vor allem auch der einfachen Altersveränderungen, liegen noch etwas im Argen. Gerade an den Leukocyten sind sie ziemlich leicht zu studieren, und es haben bei diesen ja auch in der That die Arbeiten von Ehrlich und Löwit manches Wichtige zu Tage gefördert. Es hat sich gezeigt, dass sich mit dem Alter gewisse chemische Veränderungen vollziehen, die durch gewisse Farbstoffe nachweisbar sind. Eine zielbewusste, auf richtiger theoretischer Anschauung basierende Ausbildung der Färbetechnik wird nötig sein, um in die Degenerationsvorgänge Klarheit zu bringen. Es eröffnet sich damit ein sehr fruchtbares Feld der Thätigkeit. Dass jede Zelle des tierischen Körpers eben so wie dieser nur ein beschränktes individuelles Lebensalter haben kann, dass dieses durch Schädlichkeiten sehr stark beeinflussbar sein wird, ist ein Gesichtspunkt, dessen Anwendung in der Pathologie sehr nutzbringend sein muss. Wir werden darauf noch zurückkommen.

*) 26. pag. 35.

Versuchen wir jetzt die Bedeutung der Marchand'schen und Ziegler'schen Versuche für die Lehre von der Einheilung der Fremdkörper kritisch zu würdigen!

Marchand resumiert am Schlusse seiner Arbeit: „Die Vorgänge, welche sich an die Einführung von Fremdkörpern anschliessen, gehören unbestreitbar zu den entzündlichen Veränderungen.“ Es ist allerdings richtig, dass die Ergebnisse der erdrückenden Mehrzahl der Experimentaluntersuchungen für eine solche Auffassung zu sprechen scheinen. Doch sind diese Versuche nicht einwandfrei. Es muss das Ziel eines jeden Experimentes sein, möglichst einfache Verhältnisse herzustellen. Wie haben Marchand und Ziegler diesem Postulate Rechnung getragen?

In der Lunge hat man einen Fremdkörper vor sich, der, wenn auch nicht lebenskräftige Bacterien, so doch leicht tote Leiber von solchen enthalten kann, die bekanntlich durch ihre Proteine sehr kräftig auf tierisches Gewebe einzuwirken vermögen; zudem ist das Gewebe einer Tierspecies für eine andere keineswegs ohne weiteres indifferent, wie am einfachsten die Transfusionsversuche lehren; dann ist das angewandte Antisepticum, der Alkohol und das destillierte Wasser auch keineswegs ganz gleichgültig. Bei den Schwamm-, Hollundermark- und Korkstückchen ist die Möglichkeit, dass sie chemotaktisch wirkende Substanzen enthalten können, von vornherein auch durchaus nicht ganz auszuschliessen. Bei der Lunge sowohl, wie bei den anderen angewandten Fremdkörpern kommen aber ausserdem eine ganze Menge rein physikalischer Eigenschaften in Betracht, die wie beispielsweise die mehr oder weniger hochgradige Porosität derselben keineswegs ganz ausser Acht gelassen werden dürfen. Die Wahl der Fremdkörper allein machte also die Marchand'schen Experimente zu hochcomplicierten Fällen.

Bei den Ziegler'schen Versuchen scheinen die Verhältnisse auf den ersten Blick sehr einfach zu liegen. Wenn bei diesen Versuchen dieselben Vorgänge sich abspielten, wie bei den Marchand'schen Experimenten, musste dem-

gemäss die Verallgemeinerung der erzielten Resultate ganz gerechtfertigt erscheinen. Nun stellen aber auch die Versuche von Ziegler nichts weniger wie einfache Fälle vor. Das Glas der Plättchen ist ja allerdings für den Process der Einheilung wohl als chemisch indifferent zu betrachten. Die geringfügige Löslichkeit des Glases in tierischen Gewebssäften, wie sie für die Conjunctivalflüssigkeit am Beispiel der künstlichen Glasprothesen bewiesen ist, kann kaum in Betracht kommen. Nicht ohne weiteres ist dasselbe klar für den zur Befestigung der Deckgläschen verwendeten Porzellankitt. Vor allem aber sind eine Reihe physicalischer Momente zu berücksichtigen. Es ist bekannt, dass künstliche Augen mit abgeschliffenen Rändern, mag der Schliff noch so fein sein, von der Conjunctiva auf die Dauer meist nicht vertragen werden. Die abgeschliffenen Kanten der Plättchen sind also durchaus nicht gleichgültig. Bedenklicher noch sind die scharfen Kanten und Ecken des Deckgläschens. Die viereckige Form der Plättchen, das specifische Gewicht des Glases, höher als das der umgebenden Gewebe, kann auch nicht ganz ausser Acht gelassen werden. Am bedenklichsten aber erscheint mir der Capillarraum zwischen Glasplättchen und Deckglas. Die Gewebe stehen bekanntlich unter einem gewissen positiven Drucke. Infolgedessen müssen die Glasplättchen mit den vier offenen Seiten ihres Capillarraumes wie Schröpfköpfe wirken; und zwar auf Gebilde, welche viel zarter und empfindlicher sind, als die äussere Haut. Also auch hier bei dem Fremdkörper der Ziegler'schen Experimente kommt eine ganze Menge verschiedener nicht gleichgültiger Factoren in Betracht.

Beide Versuchsreihen sind hinsichtlich der Wahl der Fremdkörper nicht einfach genug. Die Mehrzahl der übrigen Experimentaluntersuchungen trifft der gleiche Vorwurf. Massgebend war meist der Wunsch einen schneidbaren Fremdkörper zu haben, damit das nach den üblichen Einbettungsmanieren behandelte Präparat das neugebildete Gewebe möglichst in natürlicher Lage zu dem Fremdkörper zeigen sollte. Vielleicht lässt sich diese Absicht auf ein-

wandfreierte Weise erreichen. Um möglichst einfache Verhältnisse vor sich zu haben, bedarf man eines Fremdkörpers, der womöglich nur durch seine Gestalt und Grösse wirken kann. Erforderlich ist zunächst, dass der Fremdkörper eine genügende Härte besitzt, um nicht leicht dem Gewebsdrucke nachzugeben. Dann muss er chemisch völlig indifferent, von genügend geringem specifischen Gewicht, um nicht durch den Druck der Schwere Complicationen zu bewirken, genügend dicht sein und leicht in verschiedene Formen mit immer möglichst glatter Oberfläche zu bringen sein. Diesen Forderungen genügt meines Ermessens am vollkommensten Paraffin von genügend hohem Schmelzpunkt; und dieses Material hat zugleich den grossen Vorteil, dass es ebenso klare Situspräparate herzustellen erlaubt, wie die von Marchand und anderen verwendeten Fremdkörper, wenigstens bei der Einbettung der auf gewöhnliche Weise vorbehandelten Präparate in Paraffin. Durch Einträufeln geschmolzenen chemisch reinen Paraffins in abgekühlte sterilisierte physiologische Kochsalzlösung würde man auf bequemste Art und Weise verschieden grosse und verschieden geformte chemisch vollkommen indifferente Fremdkörper mit völlig glatter Oberfläche erhalten können. Durch Durchstechung mit einer erhitzten Stricknadel etwa würde man einen Fremdkörper erhalten, an dem man den von mir vermuteten Einfluss eines Hohlraumes studieren könnte. Durch die verschiedene Länge und den verschiedenen Durchmesser eines solchen Kanals liessen sich mathematisch ausdrückbare Anhaltspunkte für die Ernährungsbedingungen in demselben gewinnen. Durch Anfüllung desselben mit gefärbter Agar-Agar-Gallerte liessen sich die Resorptionsvorgänge bei festweichen Fremdkörpern schön studieren*). Durch Einschmelzen einer variablen Menge eines differenten Stoffes liesse sich in stufenweiser Variation der modifizierende Einfluss des letzteren auf den Einheilungsprocess verfolgen.

*) Ein Zusatz von Jodoformpulver würde Änderungen der Vorgänge bewirken, aus denen man Schlüsse für oder gegen meine Deutung der Wirkung des Jodoforms auf die Riesenzellenbildung ziehen könnte (s. o. pag. 24.)

Solange nicht mit einem genügend kleinen und der Form nach einwandfreien Paraffinstück erwiesen wird, dass auch hier dieselben Veränderungen eintreten, wie in den Versuchen von Marchand und Ziegler, halte ich jede Verallgemeinerung der auf derartig complizierte Weise erhaltenen Resultate für bedenklich, zumal sich in der Litteratur doch einzelne Fälle finden, wo der Vorgang der Einheilung nicht dem „Typus“ der Mehrzahl derselben folgt. Ich kann unmöglich hier die ganze Litteratur erschöpfen; es muss genügen auf die Arbeit von Salzer zu verweisen, der die Casuistik der verwertbaren, d. h. genauer pathologisch-anatomisch beschriebenen Fälle und eine allerdings etwas mangelhafte Übersicht der einschlägigen Experimentaluntersuchungen bringt. Auf Grund dieses Materials kommt Salzer zu dem Schlusse, „dass verschiedene Fremdkörper, insoweit sie überhaupt im Körper so lange verweilen, dass man von einer Einheilung sprechen kann, 1) entweder gar keine merkliche Reaktion hervorrufen, wie z. B. die Nähnadel, wofür freilich der histologische Beweis fehlt; (sicher constatiert ist dieses für Stahl in Knorpel (Dementjew), Jodoformpulver (Marchand) in Körperhöhlen oder 2) abgekapselt werden. Letzteres geschieht in der Weise, dass neugebildetes Bindegewebe den Fremdkörper umschliesst oder dass zwischen der bindegewebigen Kapsel und dem Fremdkörper eine grössere Menge einer serösen Flüssigkeit vorgefunden wird, sodass also entweder von Einheilung in eine mehr minder massige Narbe oder von Cystenbildung kurzweg zu sprechen wäre“*).

Dementjew trieb von der Kniegelenkshöhle aus einen kurzen vernickelten Nagel von der Knorpelfäche des Femur aus in dessen Diaphyse. „6 Wochen später wurde der Hund getötet. Die Synovia war normal, die Synovialhaut nur mässig verdickt. Anderweitige Veränderungen im Gelenke fehlten. In der Epiphyse des Femur steckt der

*) 31. pag. 12 f. —

Nagel, dessen Kopf in der Ebene ihres Gelenkknorpels lag. Am Knorpel war keine Störung wahrnehmbar. Der Nagel wurde herausgezogen und die Epiphyse durchsägt. Auf ihrem Sägeschnitte erschien das Mark röter. Die Spongiosa war in unmittelbarer Nähe des Nagels dichter als sonst, welche Verdichtung durch eine unverkennbare Sclerosierung, d. h. Ablagerung von Knochengewebe in ihre Maschen bedingt war.

Zu mikroskopischer Untersuchung hergerichtet, konnte ich mich an zahlreichen Präparaten davon überzeugen, dass:

1) die Knorpelzellen in unmittelbarer Nähe des Nagels auch nicht die mindeste Veränderung boten, selbst dort nicht, wo eine Gruppe derselben direkt vom Nagel getroffen war. Sie sahen genau ebenso aus, wie die übrigen Knorpelzellen des Knochenüberzuges.

Ich befinde mich hierin im Widerspruch mit Gies, der in seinem Vortrage über die Heilung von Knorpelwunden sagt, dass die um eine Schnittwunde gelegenen nächsten Knorpelzellen degenerieren, während die entfernteren Wuchervorgänge zeigen. Vielleicht kommt das daher, weil ich die Gelenke meiner Versuchstiere immobilisiert hatte, vielleicht auch, weil die nach Gies der Coagulationsnekrose verfallenen Zellen aus der unmittelbaren Nähe des Fremdkörpers schon verschwunden waren, als ich meine Hunde tötete.

2) Die Markräume der Spongiosa zeigten durchweg fett-freies, rotes Mark, das aus Rundzellen und zahlreichen Osteoblasten bestand. Um den Kanal, in welchem der Nagel gelegen, lag dichtes Knochengewebe, welches an Stelle des Marks getreten und dessen Lakunen erfüllt hatte.“*)

Versuchen wir uns klar zu machen, weshalb der Knorpel ein anderes Verhalten zeigte, als das Knochenmark. Die Gefässlosigkeit des ersteren allein kann nicht dafür verantwortlich gemacht werden, da erwiesenermassen auch gefässlose Gebilde einer Entzündung fähig sind. Ein ver-

*) 18. pag. 513 f.

nickelter Nagel dürfte wohl weder von Knorpel noch von Knochenmark in irgend wie nennenswerter Weise angegriffen werden; er darf wohl als chemisch indifferent angesehen werden. Will man da nicht eine Verunreinigung der Nagelspitze annehmen, durch welche in deren Umgebung, also im Knochenmark, eine Entzündung erregt worden wäre, eine Annahme, die sich wohl schon deshalb verbietet, weil eine etwaige Verunreinigung der Spitze mindestens zum Teil von Gelenkkapsel und Knorpel zurückgehalten worden wäre und hier also ebenso hätte wirken müssen, wie im Mark, so bleibt meiner Meinung nach nur noch eine mechanische Erklärung des differenten Verhaltens möglich. Eine mechanische Erklärung aber in dem Sinne, dass der Fremdkörper durch fortgesetzten Druck oder Stoss einen Reiz ausübte, erscheint, abgesehen von der Schwierigkeit, sich die Fernwirkung eines derartigen Reizes auf in den Blutbahnen befindliche Leucocyten verständlich zu machen, deshalb von vornherein als ausgeschlossen, weil der Fremdkörper in unserem Falle fest fixiert ist und infolgedessen eine derartige Wirkung gar nicht auszuüben vermag. Da bleibt nichts übrig, als an die einmalige mechanische Einwirkung anzuknüpfen, die der Nagel im Augenblicke des Einschlagens hervorrief. Dieser Akt bewirkte eine Gewebstrennung, eine mechanische Verletzung und Ertötung von Zellen und in dem Knochenmark einen Bluterguss. Blutergüsse erregen im allgemeinen bekanntermassen keine Entzündung; die Haemorrhogie im Knochenmark kann also nicht als Ursache des verschiedenen Verhaltens gelten. Wohl aber ist die angedeutete mechanische Verletzung in beiden Geweben von genügender Differenz, um das unterschiedliche Verhalten in denselben vielleicht erklären zu können. In dem Knorpel, der an kräftigen Druck gewöhnt ist, kann das Einschlagen des Nagels keine erheblichen Schädigungen erzeugen, wohl aber in dem zarten Knochenmark. Hier werden eine Menge Zellen getötet werden. Tote Gewebsstücke aber sind vielleicht im Stande, Entzündung zu erregen.

Aus der Physiologie ist bekannt, dass totes Gewebe sich lebendem gegenüber negativ elektrisch verhält, ein Verhalten, das wohl durch das Auftreten chemischer Änderungen in den toten Teilen erklärt werden muss. Wir sehen gelegentlich bei ausgebreiteten Gewebszertrümmerungen, ohne dass irgend eine andere Ursache dafür erkennbar wäre, Fieber auftreten. Hier haben wir in ausgesprochener Weise die chemische Wirkung toten Gewebes auf das Zentralnervensystem. Wenn aber totes Gewebe durch Galvanoskop und Thermometer nachweisbare Veränderungen hervorrufen kann, so erscheint mir die Annahme, es vermöge die so sehr mobilen Leukocyten durch seine chemische Einwirkung zur Diapedesis zu veranlassen, keineswegs unwahrscheinlich.

In der That lässt sich die entzündungserregende Wirkung toten Gewebes leicht aus verschiedenen Experimentaluntersuchungen erweisen.

Senftleben heilte Kaninchen Hornhäute in die Bauchhöhle ein. Er schildert das Resultat folgendermassen: „Es darf in der Bauchhöhle zu keiner Abscessbildung kommen, da dann so gut wie gar keine Einwanderung von Wanderzellen stattfindet. Die Hornhaut liegt missfarbig und vollkommen undurchsichtig in käsigem Eiter eingebettet und ist in Folge dessen unbrauchbar, zumal sie auch für keine Färbungsmethode mehr tauglich ist.

Anders ist das Resultat, wenn man unter Anwendung von Carbolsäure operiert und auch die in die Bauchhöhle einzulegende Hornhaut zuvor in einer dünnen Carbolsäurelösung abspült.

Dann findet man nach 8 Tagen die Hornhaut von einem dünnen und zarten, anscheinend aus lauter epitheloiden Zellen gebildeten Häutchen dicht umgeben und meist durch eine ebenfalls ziemlich zarte, aber gefässreiche Bindegewebsmembran an irgend einer Stelle der Bauchhöhleneingeweide fixiert, in seltenen Fällen auch ganz frei in der Bauchhöhle gelegen. Die Hornhaut ist dann stets ein wenig gequollen, aber glänzend und milchartig durchscheinend. Vergoldet man eine solche Haut, so erhält man, wie gesagt, zumeist

das charakteristische Bild einer äusserst intensiven Keratitis. Doch ist dies nicht immer der Fall, auch wenn es zu keiner Abscessbildung in der Bauchhöhle gekommen ist. In nicht seltenen Fällen findet man nemlich statt der erwarteten Einwanderung von Wanderzellen eine reichliche von der Peripherie her vorschreitende Vascularisation der eingelegten Hornhaut, und hat man dieselbe in solchen Fällen 3 bis 4 Wochen in der Bauchhöhle liegen lassen, so findet man die Hornhaut auf die Hälfte und weniger ihres ursprünglichen Volumens reduziert“*).

Rosenberger heilte seinen Versuchstieren Muskelstückchen derselben oder einer anderen Tiergattung in die Bauchhöhle ein. Ein Teil der Präparate zeigte dasselbe Verhalten wie die Marchand'schen. „Ein anderer seltenerer Vorgang ist folgender: Nach 5—6 Tagen liegt das Stück, ohne eine Reizung in der Umgebung verursacht zu haben, entweder noch ganz ohne, oder nur mit einer äusserst lockeren Verbindung mit der Umgebung in der Bauchhöhle. Diese lockere Verbindung wird allmählich zur festen Kapsel, die mit dem Stücke an der ganzen Oberfläche innig verwächst. Das Stück erhält nun von der Kapsel, die mit dem Tierkörper durch ein reichliches Gefässnetz in Verbindung steht, seine Nahrung und lebt fort . . .

Diese Art der Einheilung findet man bei kleineren Stücken und ist mir nur bei derselben Tiergattung gelungen“**).

Leopold, der in die Bauchhöhle von Kaninchen verschieden grosse Kaninchenembryonen einheilte, fand bei solchen von 2½ cm Grösse: „dass so winzige, in die Bauchhöhle gelangte Früchte, welche zum grössten Teile noch aus Wasser bestehen, auch ohne eine Spur einer etwa bestehenden Entzündung spurlos verschwinden können“***).

Diese Versuche beweisen zunächst, dass es in der That eine Einheilung ohne Entzündung giebt; aber sie trat nur dann

*) 10. pag. 561. — **) 15. pag. 786 f. — ***) 17. pag. 72.

ein, wenn das eingeführte Gewebe frisch einem Tier derselben Gattung, wie das Versuchstier, entnommen war, fortlebte und genügend klein war. Dieser letztere Umstand aber, dass Stücke, die eine gewisse Grösse überschritten, niemals in der angegebenen Weise einheilten, ist meines Ermessens ein sicherer Beweis dafür, dass der Unterschied in dem Verhalten nur darauf beruhte, ob das eingeführte Gewebsstück am Leben blieb oder abstarb. Nur kleinere Stücke sind eben genügend ernährbar, um am Leben bleiben zu können. Diese Versuche beweisen also in der That, dass abgestorbenes Gewebe entzündungserregend wirkt. Sie beweisen ferner, dass die landläufige populäre teleologische Auffassung, die Wanderzellen träten überall da auf, wo es etwas fortzuschaffen gälte, wie es ja bei einer teleologischen Auffassung überhaupt nicht anders sein kann, absolut falsch ist.

Ich betonte schon, dass man den einzelnen Zellen des Organismus ebenso ein bestimmtes individuelles Lebensalter zuschreiben müsse, wie diesem selbst. Die Berücksichtigung dieses Postulats in Verbindung mit dem eben Entwickelten vermag vielleicht auf manchen noch dunklen physiologischen und pathologischen Vorgang etwas Licht zu werfen. Es sei hier nur auf Folgendes hingewiesen.

Das Lebensalter der Zellen kann selbstverständlich durch schädigende Momente herabgesetzt werden. Bei den chronischen interstitiellen Entzündungen wird meiner Meinung nach ganz mit Unrecht das Hauptgewicht auf die Entzündung gelegt und diese als das Primäre vielfach angesehen. Das Umgekehrte liegt viel näher, nemlich die Entzündung als eine Folgeerscheinung des primären parenchymatösen Degenerationsprozesses anzusehen. Die Zellen des Parenchyms sterben unter dem Einfluss schädigender Momente, unter denen der chronische Alkoholismus eine grosse Rolle spielt, schneller ab, als normaler Weise; sie bewirken infolgedessen eine Leukocytose und Bindegewebsproliferation. Daher findet sich anfänglich oft eine Vergrösserung des Organs, die dann durch die Resorption der toten Parenchym-

zellen, der die Neubildung des Parenchyms nicht Schritt zu halten vermag und die narbige Schrumpfung des neugebildeten Bindegewebes in das Gegenteil umschlägt. Das Auftreten von Leukocyten bei degenerativen Prozessen des Parenchyms erklärt sich jedenfalls ebenso.

Alle Gewebe bedürfen normaler Weise der stetigen RepARATION. Soll die gleiche Masse eines Gewebes erhalten bleiben, so müssen in demselben Masse, als die an der Grenze ihres Lebensalter stehenden Zellen absterben, stetig neue gebildet werden. Am Knochen sind diese Vorgänge bis jetzt am genauesten studiert. Hier entstehen am Periost die neuen Zellen, die alten sterben am Knochenmarke ab, und hier bildet sich naturgemäss eine Leukocytosis aus, hier haben wir eine normale Entzündung und hier finden wir auch Riesenzellen: die Osteoklasten. Das entsprechende Verhalten würde sich wahrscheinlich auch an anderen Geweben nachweisen lassen.

Die beiden Beispiele mögen hier genügen. Sie sprechen für die Richtigkeit der Annahme, dass totes Gewebe auf die Leukocyten diapedesiserregend wirkt. Sie beweisen aber dann ferner, dass eine Leukocytosis an sich nichts Pathologisches ist, dass sie vielmehr immer nur ein Symptom oder die Folgeerscheinung eines anderen Vorganges vorstellt und sogar physiologischer Weise sich findet. Darum wäre es angebracht, wenn der Ausdruck „Entzündung“, der ohnehin unbestimmt genug ist, ganz aus der Pathologie verschwände, und nur von einer Leukocytosis als einer Folgeerscheinung irgend eines pathologischen Prozesses gesprochen würde.

Wie schon erwähnt, hat man sich die Wirkung des toten Gewebes auf die Leukocyten wohl als eine chemische vorzustellen. Wir sahen, dass bei den Altersdegenerationserscheinungen der Leukocyten sich zweifellos chemische Veränderungen finden. Nach dem Tode einer Zelle werden solche erst recht eintreten, da dann die einzelnen Teile derselben nur noch rein physikalischen Gesetzen gehorchen, alle biologischen aber wegfallen. Durch die Färbungen hat

sich gezeigt, dass der Zellkern eine Substanz enthält, welche einer Base gleichzusetzen ist*), während das Zellprotoplasma mindestens erheblich schwächer alkalisch reagiert. Man hat hier einen deutlichen chemischen quantitativen Unterschied zwischen beiden Zellteilen. Nach dem Tode müssen alle diejenigen Stoffe, welche Krystalloide sind, sich nach den physikalischen Gesetzen der Diosmose auf die beiden Zellteile verteilen, also, wenn während des Lebens eine davon abweichende Verteilung vorhanden gewesen, eine Änderung in der chemischen Beschaffenheit des Zellprotoplasmas sowohl wie des Zellkerns bewirken. Des weiteren wird ein Transport dieser Krystalloide aus dem Zellkörper nach aussen erfolgen müssen. Es ist nun eine bekannte Thatsache, dass lange aufgehobene Gewebspräparate sich bedeutend schlechter färben, als frisch fixierte. Dieser Umstand scheint dafür zu sprechen, dass jene färbbaren Substanzen Krystalloide sind, die durch Diffusion von den konservierenden Flüssigkeiten allmählich mehr und mehr ausgelaugt werden. Ist diese Annahme aber richtig, so müsste nach dem Tode einer Zelle der Zellkern schwächer, das Zellprotoplasma stärker alkalisch werden als *intra vitam*. Dieser Umstand aber genügt möglicherweise vollkommen den oben angezogenen elektrischen Strom toten Gewebes zu erklären, da ja bekanntlich Alcalien sich electronegativ verhalten. Ob die chemotactische Wirkung toter Zellen ebenso einfach zu erklären ist, muss dahingestellt bleiben. Es mag aber immerhin daran erinnert werden, dass die Lebhaftigkeit der Bewegung beweglicher tierischer Zellen durch Alcalien gesteigert wird. Man müsste also vorläufig wenigstens daran denken, dass die chemotactische Wirkung toten Gewebes auf der Wirkung des ausdiffundierenden alkalischen Bestandteils der Zellkerne beruhen kann.

Dass die chemotaktische Wirkung toten Gewebes in der That zum Teil auf in den Zellen selbst enthaltenen Substanzen beruht, dafür spricht ein Versuch von Langhans.

*)30. pag. 189.

Derselbe liess fibrinfreies Blut dreimal gefrieren. Wenn er davon 2 Cubikcentimeter mittelst der Pravaz'schen Spritze unter die Haut eines Kaninchens gebracht hatte, so fand sich, — dieselben waren nach 2 Tagen vollständig resorbiert — „das Unterhautgewebe in der Umgebung der Einstichstelle durchaus farblos und enthielt, wie die mikroskopische Untersuchung nachwies, farblose kontraktile Zellen in etwas vermehrter Zahl“ (gegenüber den Fällen, wo das Blut nicht gefroren gewesen war)*).

Die Versuche über Chemotropismus haben gezeigt, dass zunächst ein gewisser Schwellenwert zeitlicher Wirkung erforderlich ist, wenn eine Diapedesis erfolgen soll. An sich chemotaktisch wirkende Flüssigkeiten erzeugten einfach unter die Haut gespritzt sehr oft keine Leukocytosis, dagegen eine solche sofort, wenn sie in einem einerseits zugeschmolzenen Capillarröhrchen eingeführt wurden. Bei der ersten Anordnung des Versuches wurden sie eben vom Lymphstrom weggeführt, ehe sie eine chemotaktische Wirkung ausüben konnten. Bei Fremdkörpern, wenn man von flüssigen abieht, ist dem zeitlichen Schwellenwert in der Regel Rechnung getragen. Weiter aber ist ein gewisser Schwellenwert der Menge des chemotaktisch wirkenden Stoffes erforderlich. Dieser Schwellenwert ist beeinflussbar durch das chemische Verhalten der Umgebung, also eine relative Grösse. Wo man von einer Veränderung des chemischen Verhaltens derselben absehen kann, wie das bei den meisten Fremdkörpern der Fall sein wird, darf man einen absoluten Schwellenwert für das tierische Gewebe überhaupt annehmen. Dies ist nicht ohne Bedeutung. Wenn eine gewisse bestimmte Menge der chemisch wirksamen Substanz toten Gewebes nötig ist, um Leukocytosis zu erregen, so ist denkbar, dass auch eine gewisse bestimmte Grösse des toten Gewebstücks dazu nötig ist. Andererseits wäre aber auch denkbar, dass eine jede absterbende Zelle genügend viel des chemotaktischen Stoffes enthält, um eine Diapedesis zu erregen. Diese frei-

*) 5. pag. 112.

lich nachzuweisen, würde kaum möglich sein wegen der Kleinheit der Verhältnisse. Diese Frage ist also nicht so ohne weiteres zu entscheiden. An der Oberfläche befindliche Nekrosen werden nur einen geringen Prozentsatz ihres chemotropischen Stoffs zur Einwirkung auf die Leukocyten bringen; der grösste Teil wird an die freie Oberfläche sich begeben. Das gilt nicht nur für die Oberfläche der Hautbedeckung, sondern auch der aus dem Urdarm hervorgehenden Gebilde; in den serösen Höhlen wird gleichfalls nur wenig zur Wirkung kommen können. Wenn an diesen Stellen nicht nur die physiologischen Nekrosen der vereinzelt Zellen stets, sondern sogar artificielle Nekrosen von ganzen Zellbezirken unter Umständen ohne Leukocytose verlaufen, so beweist dies noch keineswegs, dass auch eine einzelne mitten im Gewebe befindliche abgestorbene Zelle unfähig wäre, die gewöhnliche Reaktion hervorzubringen. Die Frage bleibt also offen, wenngleich die oben angezogenen Beispiele der „chronischen interstitiellen Entzündung“ und der Knochenresorption stark ins Gewicht fallen müssen.

Es zeigte sich bis jetzt, dass es eine Einheilung von Fremdkörpern ohne Entzündung giebt; dass totes Gewebe entzündungserregend wirkt, und zwar jedenfalls chemotaktisch; dass demselben Fremdkörper gegenüber verschiedenes Gewebe sich verschieden verhält. Damit ist erwiesen, dass die Marchand'sche Schlussfolgerung nicht für alle Fälle gilt.

Das verschiedene Verhalten verschiedener Gewebe zeigte in frappanter Weise der Fall Dementjew. Nachdem wir abgesehen hiervon uns bis jetzt nur mit den durch die Natur des Fremdkörpers bedingten Variationen des Prozesses beschäftigt haben, fragt es sich, inwieweit noch andere Einflüsse bestimmend sein können. Da kommt die mechanische Wirkung der tierischen Funktionen in Betracht. Es wäre doch sonderbar, wenn ein fest im Gewebe liegender Fremdkörper sich genau so verhalten sollte, wie ein steter Bewegung ausgesetzter und dadurch zu fortwährender Reibung

mit der Umgebung Anlass gebender. Salzer weist mit Recht auf derartige Ursachen der Verschiedenartigkeit des Prozesses bei gleichem Fremdkörper hin:

„Auffallend ist, dass einerseits die Art der Einheilung gleichartiger Fremdkörper bei verschiedenen Versuchstieren sowohl, als auch bei ein und demselben Individuum in verschiedenen Organen verschieden sein kann, dass aber andererseits doch gewisse Fremdkörper besonders häufig in Cysten, andere wieder in Schwielen angetroffen werden, was nicht nur dazu führen muss, dass Verschiedenheiten der betroffenen Organismen und Organe massgebend sind, sondern dass physikalische, oder soweit die Fremdkörper doch einigermaßen löslich sind, auch gewisse chemische Eigenschaften von ausschlaggebender Bedeutung sein dürften.

Es sei jedoch gleich hier hervorgehoben, dass wahrscheinlich noch ein drittes Moment für die Art der Einheilung von Bedeutung ist, indem ja der Organismus unter verschiedenen mechanischen Bedingungen auch verschieden auf Insulte ein und derselben äusseren Schädlichkeit reagiert

Ein leichter, chemisch indifferenter, kleiner Fremdkörper, in ein ruhendes Gewebe eingeschoben, ruft keinerlei für das blosse Auge erkennbare Reaction hervor, wie dies die Anlegung dünner oberflächlicher Suturen lehrt. Bei zunehmender Grösse, Härte und Schwere des Fremdkörpers und bei zunehmender Bewegung und Druckschwankung des umschliessenden lebenden Gewebes kommen allmählich traumatische Entzündung und andererseits Erosionen (Usuren) rings um den Fremdkörper zu Stande, genau so wie dies an der Körperoberfläche bei äusseren Insulten der Fall ist. Wie an der Haut secundär Schwielenbildung oder ein Substanzverlust resultieren kann, haben wir ähnlich entgegengesetzte Veränderungen auch im Inneren des Organismus zu erwarten; — es müsste denn gar keine Gewebsreaktion erfolgen, wie von einigen Autoren für Nadeln und in seltenen Fällen auch für andere Fremdkörper speziell in Bezug auf

Bindegewebe, Epidermis, ja sogar Gehirn und Knorpel ange-
geben wird“*).

Diese und die früher bereits angezogene Erörterung
Salzers waren Folgerungen aus der in der Litteratur ent-
haltenen Casuistik und Experimentaluntersuchungen. Eigene
Fälle und eigene Tierversuche liessen ihn schliessen:

„Es handelt sich somit bei Glassplittern, überhaupt
glatten Flächen oder scharfen Kanten eines nicht besonders
schweren Fremdkörpers, stets um Einkapselung in eine zarte,
innen glatte Bindegewebskapsel, wenn der Körperteil keinen
Insulten ausgesetzt ist; ist letzteres der Fall, so ist eine
grössere Serummenge vorhanden, oder die Kapsel sehr ver-
dickt. Schwerere Bleistücke liegen entweder in derbwandigen,
nicht vollkommen glatten Cysten, oder sind eng von einer
Bindegewebskapsel umschlossen mit dieser im Zellgewebe
verschiebbar. Nadeln liegen je nach der Beweglichkeit der
Weichteilpartie in dünnen oder dicken Bindegewebskapseln,
die meist deutlich Serum enthalten. Poröses faseriges Ma-
terial ist von grosszelligem Bindegewebe durchwachsen“**).

„In den Bildern, welche ich von früheren Stadien der
Einheilung kompakter Fremdkörper im umschliessenden
Gewebe sah, stellten die enganliegenden Zellen mit den
Gefässschlingen zwischen denselben eine Art Granulations-
gewebe dar. In der 3. Woche trägt die innere Schichte
bereits den Charakter endothelioider, verschiedengrosser
Zellen, ohne oder mit spärlichen Fibrillen zwischen denselben
— wenn nicht die oberflächlichste Schichte, in stetem Zer-
fall begriffen, eine strukturlose Masse darstellt . . .

Die älteren Präparate unterscheiden sich durch relative
Gefässarmut von denen jüngeren Datums . . .

Die mikroskopische Beobachtung der Cystenwand um
Fremdkörper liess uns meist grosse endothelähnliche Zellen
und auch wiederholt eine wesentlich differente Anordnung
der Bindegewebszüge der Innenschichte gegenüber den
äusseren Kapselschichten erkennen. Im Grossen und Ganzen

*) 31. pag. 13 f. — **) 31. pag. 21 f.

handelt es sich bei jeder solchen Cyste um konzentrisch angeordnete Bindegewebs-Faserzüge — welche bei wenig durch Gewicht oder unregelmässige Oberfläche reizenden Gegenständen und ruhigen Tieren (Kaninchen) ziemlich zellarm, bei schweren, rauhen Fremdkörpern und viel Bewegung (Arbeiterhand) ziemlich kernreich sind — und nach innen davon Bindegewebslagen, in denen allmählich die konzentrische Anordnung der Fibrillen verloren geht, dieselben unregelmässig werden, zahlreiche Gefässlücken bemerkt werden, während gleichzeitig die Zelleiber um die Bindegewebskerne deutlicher und gerundet werden, um schliesslich unmittelbar an der Oberfläche mehr weniger gedrängt zu stehen und dabei ganz unregelmässige Wachstumsvorgänge und Vermehrung zu zeigen. Vielfach ist Zunahme des Zellenleibes mit einer so bedeutenden Abnahme der fibrillären Zwischensubstanz kombiniert, dass eine ganze Schichte Zellen direkt in Kontakt oder mindestens nur durch eine sehr geringe Menge strukturloser oder äusserst feinfaseriger Zwischensubstanz getrennt zu sein scheint

Ein eigentliches Endothelhäutchen, wie dieses . . . für die Innenschichte der Gelenke bewiesen worden ist, konnte Verfasser bei Fremdkörpercysten niemals nachweisen

Ebensowenig kann man eine endotheliale Auskleidung der Art, wie sie bei den Hygromen der Sehnenscheiden gefunden wird, wahrnehmen. Bei diesen gelingt es, durch Einspritzen mit $\frac{1}{2}$ prozentiger Silberlösung eine zwei- bis dreischichtige Endothellage grosser, birnförmiger, auch kugelliger Zellen mit grossen, deutlichen Kernen in Glycerinpräparaten nachzuweisen, ein Befund, der in den sekundären Hygromen, recte Schleimbeuteln oder accessorischen Bursen nicht zu finden ist, welche vielmehr in ihrer Innenwand an die eben zu beschreibenden Fremdkörperkapseln erinnern, indem die grossen, unregelmässigen, dicht stehenden Zellen ihrer Innenwand, Trabekel und Septa in jeder Beziehung den Charakter der Bindegewebszelle tragen

Ist die Läsion gross, so bietet die innere Wand das Bild der Bindegewebs-Usur mit steter Reizung und Zerfall

der innersten Schichte; ist der Fremdkörperinsult gering, so sind nur geringe Reizungserscheinungen (Zellproliferation) im fibrillären Gewebe wahrzunehmen*).

Salzer findet die Erklärung für die Verschiedenartigkeit des Prozesses in folgender Weise:

„Betrachten wir vom teleologischen Standpunkte die Gewebsveränderungen am Ende der Fremdkörper-Einheilung, so ist zu konstatieren, dass im Allgemeinen der Organismus trachtet, den fremden Gegenstand fest zu umschliessen, so dass derselbe nicht Raum zu usurierender oder erodierender Wirkung hat. Nur bei relativ sehr schweren, bei sehr spitzen oder scharfen oder auch unter allen Umständen, wenn das Gewicht noch so gering ist, bei absolut glatten Fremdkörpern, gelingt das nicht. Da handelt es sich dann eben um keinen absoluten und bleibenden Contact zwischen dem Gegenstande und derselben Gewebslage. Reichliche Exsudation kann da wieder in einem bewegten Organe bis zu einem gewissen Grade die Gewebe vor der mechanischen Einwirkung schützen, indem der in dem grossen Flüssigkeitsraume ballotierende Körper zum mindesten nicht stets dieselbe Stelle stechen, schneiden oder überhaupt berühren wird — bei völliger Ruhe ist die Serummenge verschwindend klein.

Sogar der Seidenfaden, welcher in Cutis oder Fettgewebe meist in einer kleinen Schwiele einheilt, kann in der Nähe eines pulsierenden Gefässes oder in Muskulatur, in einer Cyste gefunden werden. Es ist da nicht die Bewegung des Fremdkörpers, sondern die Bewegung der Gewebe selbst, welche hierzu den Anlass giebt. Andererseits kann die schwere Bleikugel, die glattwandige spitze Nadel und dergleichen mehr, welche in der Regel in Cysten gefunden werden, im Knochen oder in einem ähnlichen, wenig beweglichen Gewebe absolut feststecken, ohne dass irgendwelche Cystenbildung wahrzunehmen wäre**).

Die Verschiedenartigkeit ist also eine recht grosse. Salzer hat nachgewiesen, dass durch die mecha-

*) 31. pag. 23 ff. — **) 31. pag. 26.

nische Wirkung der tierischen Bewegung Variationen erzeugt werden können bei ein und demselben Fremdkörper; ferner, dass chemisch völlig indifferente Fremdkörper nur durch ihre physikalische Beschaffenheit, wie schon vor mehr als 20 Jahren Billroth hervorhob — und zwar mit Recht, wie gegen Dementjew zu konstatieren ist*) — eine verschiedene Wirkung erzeugen können. Ich glaube nun nach dem Vorhergehenden zu dem Schlusse berechtigt zu sein, dass in allen den Fällen, wo chemisch indifferente Fremdkörper entzündungserregend wirken, die Entzündung auf Rechnung der Umgebung des Fremdkörpers eingetretenen Gewebstodes zu setzen ist. Damit wäre eine mechanische Erklärung gefunden; dass teleologische Auffassungen, wie die Salzer'sche, in eine naturwissenschaftliche Erklärung nicht gehören, brauche ich nicht zu wiederholen. Ebenso wenig aber, wie die Salzer'sche Erklärung genügt die angeblich mechanische Erklärung mittels eines „Reizes“, bei dem man sich gar nichts denken kann**). Die Wirkung auf in der Blutbahn befindliche Leukocyten von einer in den Geweben befindlichen Ursache aus kann man sich nur durch chemische Vermittelung erzeugt vorstellen; und dies geschieht am einfachsten so, dass man den Fremdkörper, resp. die tierischen Bewegungen mechanisch Gewebstnekrose, diese dann chemisch Diapedesis hervorrufen lässt; eine Auffassung, zu der die vorhergehende Entwicklung zweifellos berechtigt. Die von Salzer hervorgehobene Verwandtschaft der Fremdkörpercysten mit den Schleimbeuteln zeigt, dass auch hier eine mechanische Erklärung gefunden werden muss, die an fortgesetzte, nicht sehr hochgradige Gewebsläsionen anzuknüpfen hätte. Auf das Nähere kann hier unmöglich eingegangen werden.

Es ergibt sich aus dem Vorhergehenden, dass auch die Wahl des Ortes für die Einführung des Fremdkörpers

*) cfr. 18. pag. 520. — **) cfr. 26. pag. 58 ff.

derartige Verschiedenheiten der daraus resultierenden Vorgänge bedingt, dass auch deshalb eine Verallgemeinerung in der Weise, wie Marchand es gethan, unhaltbar erscheinen muss. Die Untersuchungen, wie sie vorhanden sind, reichen nicht aus, schon einen zuverlässigen Schluss zu gestatten; soviel erscheint aber immerhin als wahrscheinlich, dass ein chemisch indifferenter Fremdkörper ohne Entzündung einheilt, wenn weder durch seine physikalische Beschaffenheit, noch die mechanische Wirkung seiner Umgebung eine Gewebsnekrose erzeugt wird.

Daraus folgt aber unmittelbar, dass bei Experimenten nur in präformierten Hohlräumen die Einheilung grösserer Fremdkörper ohne Entzündung vor sich gehen kann, da an allen anderen Orten mit der Einführung notwendigerweise eine mehr oder weniger grosse Gewebstötung in der unmittelbaren Umgebung des Fremdkörpers verbunden sein muss.

Bis jetzt ist eine ganze Gruppe von Erscheinungen, die sich oft an die Einführung von fremden Körpern anschliessen, noch gar nicht berücksichtigt, die Salzer von vornherein von seiner Betrachtung ausschliesst, die der Eiterungen. Durch die neueren Untersuchungen ist über die aetiologische Seite dieser Prozesse in erfreulicher Weise Wandel geschaffen worden. Es genügt hier kurz Ziegler zu citieren. *)

„Durch Substanzen, welche die Gewebe stark lädieren und anätzen, kann man Gewebsnekrose und heftige Entzündungen erzeugen, doch tragen dieselben meistens nicht den Charakter einer Eiterung, und es haben manche Autoren die Ansicht vertreten, dass man Eiterung durch chemische Substanzen nicht erzeugen könne. Nach experimentellen Untersuchungen verschiedener Autoren lassen sich durch Injection sowohl von sterilisierten Stoffwechselproducten von Mikroorganismen (Cadaverin, Putrescin, Phlogosin) als auch von anderen chemischen Substanzen Eiterungen erzielen.

*) 34. pag. 274.

Diese Eiterungen haben gegenüber den durch Bakterien bewirkten die Eigentümlichkeit, dass sie leicht heilen, in den Geweben sich nicht weiter verbreiten und keine Metastasen machen, und dass ihre Produkte verimpft nicht virulent wirken. Die Wirkung dieser Substanzen ist ferner von der Concentration und der Menge der injicierten Flüssigkeit abhängig.“

Eiterung ist eine Form der Entzündung, dadurch charakterisiert, dass ein sehr massenhaftes Auftreten weisser Blutkörperchen, meist ohne Fibringerinnung, erfolgt. Der Eiter enthält ein- bis dreikernige Rundzellen. *) Wie erklärt sich nun die Wirkung der eitererregenden chemischen Substanzen? Wir führten die diapedesiserregende Eigenschaft toten Gewebes hypothetisch auf eine chemotaktische Einwirkung desselben zurück, ohne auf das genauere Wie? dieses Processes einzugehen. Hier müssen wir einsetzen mit unserer Überlegung.

Die Diapedesis wird vorbereitet durch eine Verlangsamung der Blutcirculation und eine Randstellung der Leukocyten. Die letztere kann eine rein physicalische Folge der ersteren sein, diese aber muss auf einer Beeinflussung der Gefässwände beruhen **). Dass der nun erfolgende Austritt der Blutkörperchen nicht ein rein passiver Akt, eine physicalische Consequenz der verlangsamten Strömung ist, dafür sprechen die Versuche Ponficks, bei denen die Ursache der Diapedesis vom Inhalt der Blutgefässe aus wirkte, und zwar in Gestalt eines chemisch indifferenten Körpers. Hier wird man kaum ohne das Zugeständnis einer aktiven Lebensäusserung an die zinnoberbeladenen Leukocyten wegkommen können. Es ist dann aber sehr wahrscheinlich, dass dieselbe chemische Substanz, welche die stromverlangsamende Wirkung auf die Gefässwand ausübt, durch diese hindurch an den Stellen geringsten Widerstandes, also zwischen den Endothelzellen, in das Blutgefäss eintretend eine chemotaktische Wirkung auf die randständigen Leukocyten ausübt, sodass

*) 34. pag. 251. — **) 34. pag. 237 ff.

diese durch jene Stellen ebenso aktiv hindurchpassieren, wie die pflanzlichen Spermazellen durch chemotaktische Wirkung durch die Mikropyle. Dass ein Stoffwchseleustausch zwischen den Geweben einerseits und dem Inhalt des Blutgefässsystems andererseits thatsächlich fortwährend stattfindet, ist ja allgemein anerkannt; warum sollten lösliche Substanzen, die in die Gewebe eingebracht werden, nicht denselben Gesetzen folgen? Wenn sie dies aber thun, so müssen sie ja eine Einwirkung auf den Inhalt der Blutgefässe, zumal die nächstliegenden, also vorzugsweise auf die randständigen Leukocyten ausüben. Wenn diese nun bei einigen dieser chemischen Substanzen bei einwandsfreier Versuchsanordnung darin bestanden hat, dass die Leukocyten sich in ein mit diesen Substanzen angefülltes Capillarröhrchen begaben, so sehe ich nicht ein, warum für die Gewebe andere Gesetze massgebend sein sollten.

Es liegt demnach meiner Meinung nach mindestens sehr nahe, die Entzündung auf die chemische Wirkung gewisser Substanzen zurückzuführen, welche einmal die Gefässwände beeinflussen, dann aber zugleich positiv chemotaktisch auf die Leukocyten wirken. Diese Substanzen stellen bei stärkerer Concentration Gewebsgifte vor; gerade die Versuche von Ponfick, bei denen man sich den Einfluss des Zinobers kaum anders als in gewissem Grade functionshemmend vorstellen kann, sprechen dafür, dass auch die chemotaktische Wirkung jener Substanzen eine Giftwirkung ist, welche die Lebensfunctionen der Leukocyten schädigend beeinflusst.

Durch Modification des Versuchs durch Änderung der Menge, der Concentration der eingeführten Substanz lassen sich nun alle Übergänge von leichtester Entzündung zu schwerer, schliesslich bis zu ausgesprochener Eiterung erzeugen. Das spricht dafür, dass diese verschiedenen Processe nur Gradunterschiede ein und desselben Vorganges vorstellen. In der That ist es nicht schwer, sich die Eiterung als eine besondere Art der Entzündung zu erklären. Die Eiterung wird immer durch stärker wirkende, nekro-

tisierende Substanzen erzeugt. Führt man diese ein, so wird sich zunächst ein Bezirk toten Gewebes bilden, dann aber auch eine Leukocytosis entstehen. Die Leukocyten aber werden, so lange die Substanz in genügender Menge vorhanden ist, sehr schnell nach ihrem Auftreten auch absterben, dadurch einmal an dem aktiven Weiterwandern verhindert sein, andererseits aus eben dem Grunde die Degenerationsveränderungen nicht sämtlich durchmachen können. So müssen sie sich an dem Orte der Entzündung anhäufen, um so mehr, als durch die heftige Nekrotisierung auch die natürlichen Wege für ein Wiederauswandern, die Lymphbahnen, verlegt sind; und zwar nur in den Anfangsstadien der Degeneration, wie wir sie oben schon bereits kennen gelernt haben: als ein- bis dreikernige Rundzellen. Es entsteht eben das Bild der Eiterung. Die Frage, weshalb keine Fibringerinnung nachzuweisen ist, ist von untergeordneter Bedeutung. Es kann darauf beruhen, dass den Substanzen eine gerinnungshemmende Fähigkeit innewohnt, oder dass dieselben das Zustandekommen der für eine Fibringerinnung notwendigen Vorbedingungen verhindern, oder endlich, dass das anfänglich geronnene Fibrin schnell wieder aufgelöst wird. Indessen kann hier nicht weiter auf diese Frage eingegangen werden.

Chemische Substanzen erzeugen also, falls sie nicht durch ihre Giftwirkung den Tod des ganzen Organismus veranlassen, in verschiedenster Abstufung als Fremdkörper leichte Entzündung bis zur schwersten Eiterung. Bestimmend wirken dabei Menge, Concentration und Wahl des Ortes für die Einführung, wie sich aus den Experimentaluntersuchungen ergibt.

Sämtliche bisher behandelte Ausgänge der Fremdkörper-einführung haben das Gemeinsame, dass der Fremdkörper ohne bemerkbaren Schaden für die Gesundheit des Organismus in demselben verbleibt, so verschiedenartig sie auch waren.

Ich habe bis jetzt mit voller Absicht vermieden in eine Erörterung über die Abgrenzung des Arbeitsfeldes einzu-

treten, wie man sie etwa aus den Begriffen „Fremdkörper“ und „Einheilung“ herleiten könnte. Eine scharfe Abgrenzung gerade bei unserem Thema muss immer mehr oder weniger willkürlich sein; so sehr sie sich für eine praktische Betrachtung etwa vom Standpunkte des Chirurgen empfiehlt, und so leicht sie für diesen durch Berücksichtigung einer Reihe praktischer Gesichtspunkte ist, so schwierig gestaltet sie sich für eine allgemein-pathologische Betrachtung. Einheilung ist einer von vielen Endeffekten vieler verschiedener Vorgänge; „Fremdkörper“ ist ein vielfach schwankender Begriff, seine Bestimmung im Sinne des Chirurgen vom pathologischen Standpunkte viel zu eng gefasst. Für den Pathologen gehören alle durch das Auftreten eines für die Umgebung fremdartigen, normaler Weise daselbst nicht oder nicht in dem Mengenverhältnis oder der Anordnung vorkommenden Körpers zusammen; in diesem weiten Sinne müsste der Begriff eines Fremdkörpers gefasst werden. Durch die Betrachtung möglichst vieler Vorgänge unter weiten Gesichtspunkten kann und muss die Erkenntnis jedes einzelnen Vorgangs nur gewinnen. Das Blut, das die Gefäße verlässt und in die Gewebe übertritt, ist für diese ebenso sehr ein Fremdkörper, wie die im Gehörgange steckende Bohne; nicht mehr und nicht weniger wie diese sind Fremdkörper die im Organismus vorkommenden Parasiten und Bakterien.

Es liegt in der Natur meiner Aufgabe, dass ich bloss diejenigen Fremdkörper berücksichtige, welche zeitweilig vollkommen rings vom Gewebe umgeben werden, die also zwischen Körperoberfläche sowie deren Einstülpungen einerseits und Innenfläche des Darmkanals sowie der vom primitiven Darm sich bildenden Ausstülpungen andererseits liegen. Da Blut und Lymphe mit zu den Geweben gehören, müssen die in ihnen vorkommenden Fremdkörper Berücksichtigung finden. Ausgeschlossen bleiben die Fälle, bei denen die Einführung des Fremdkörpers, aus welcher Ursache es auch immer sei, den Tod des Organismus zur Folge hat. Ebenso müssen die Wirkungen des Fremdkörpers auf den Gesamt-

organismus hier bei Seite gelassen werden. Es interessieren uns nur die Schicksale des eingeführten fremden Körpers und ihre Wirkung auf ihre jeweilige Umgebung. Jeder Fremdkörper kann, wenn seine Grösse eine gewisse Grenze überschreitet, rein mechanisch Folgen hervorrufen, gegen die alle übrigen Erscheinungen zurücktreten. Diese Grenze ist eine variable Grösse, die für die einzelnen Fremdkörper und für die einzelnen Gewebe verschieden ist. Es muss verlangt werden, dass diese Grenze nicht erreicht wird. Es bleiben also auch die Fälle ausgeschlossen, wo eine erheblichere mechanische Wirkung zu konstatieren ist, welche das ganze Bild beherrscht.

Man kann die Fremdkörper nach ihrem Aggregatzustande in gasförmige, flüssige und feste einteilen. Ferner wird man einfache und zusammengesetzte unterscheiden müssen. Unter letzteren wird es Mischungen verschiedener Gase, verschiedener Flüssigkeiten und verschiedener fester Körper; ferner aber auch Mischungen von Gasen und Flüssigkeiten, von Flüssigkeiten und festen Körpern geben. Unter diesen wieder wird man Lösungen von Suspensionen trennen müssen. Bei sämtlichen Fremdkörpern aber wird man chemisch differente von chemisch indifferenten unterscheiden. Für diesen Unterschied lassen sich bis jetzt noch keine bestimmten Angaben machen. Erst die systematische Untersuchung muss ergeben, was als different und indifferent anzusehen ist.

Die Kenntnisse über das Verhalten gasförmiger Fremdkörper sind sehr gering. Wegner blies Kaninchen durch eine Canüle atmosphärische Luft in die Bauchhöhle. Es zeigte sich an mehreren Stellen nach 14 Tagen Granulationsgewebe; daselbst fehlte das Serosaendothel. Diese Erscheinung dürfte nur eine Druckwirkung darstellen, als welche sie auch Wegner erklärt*). Die Luft selbst wurde von den Lymphgefässen fortgeführt, und sie scheint nach unseren Kenntnissen über Emphysem dann resorbiert zu werden, ohne

*) 9. pag. 96 ff.

auf andere Weise als rein mechanisch eingewirkt zu haben. Über differente Gase sind meines Wissens keine Versuche angestellt; sie würden sich vermutlich von dem Verhalten anderer differenter, relativ schnell resorbierbarer Fremdkörper nicht wesentlich unterscheiden.

Indifferente Flüssigkeiten werden anscheinend ohne weiteres resorbiert. Wenn sie Entzündung hervorrufen, so erklärt sich das aus der mechanischen Druckwirkung auf das umgebende Gewebe. Eiterung erregen sie, wie scheint, nie*). Olivenöl scheint nicht indifferent zu sein, wie sich aus Wegners Versuchen, der Kaninchen je 10 ccm dieser Substanz in die Bauchhöhle injizierte, ergibt**).

Differente Flüssigkeiten zeigen bei verschiedener Anordnung des Versuchs ganz verschiedenes Verhalten. Als Beispiel eines stark differenten Mittels sei Terpentinöl gewählt. Bei subcutaner Einspritzung findet sich folgendes: Bei Kaninchen bedingen kleine Mengen eine Schwellung und leichte Entzündung, aber keine Eiterung. „Bei Anwendung grösserer Mengen von 1—4 ccm erfolgte eine beträchtliche derbe Anschwellung in grossem Umfange um die Einstichstelle, oft mit Senkung in die Nachbarschaft; die Stellen fühlten sich heiss an, waren empfindlich, am 3. Tage oder später fluctuierten sie, — aber beim Einschneiden entleerte sich nichts als klare wässrige Flüssigkeit, die zuweilen an der Luft gerann und einen deutlichen Terpentin-geruch erkennen liess. In mehreren Fällen haben wir gleichzeitig an 4 Stellen grössere Einspritzungen von 1—2 ccm Terpentinöl gemacht; die Resorption erfolgte so schnell, dass die Tiere an Terpenting Vergiftung starben . . . , ohne dass an einer einzigen Stelle Eiterung eingetreten wäre“***). „Wir haben absichtlich bei einzelnen Kaninchen im Narbengewebe zum zweiten Male injiziert, und nun im Centrum trockenen, weisslichen Eiter erhalten Auch an Meerschweinchen und Ratten machten wir die Erfahrung, dass grössere Mengen , ja selbst toxische Dosen keine Eiterung bedingen, sondern unter heftigen Ent-

*) 23. pag. 70 ff. — **) 9. pag. 89. — ***) 23. pag. 89 f.

zündungserscheinungen, Transsudation eiweisshaltiger Flüssigkeiten, Zellenproliferation etc. resorbiert werden An Hunden wirkte das Terpentinöl bei subcutaner Einspritzung als eitererregendes Mittel par excellence^{*)}. Und zwar brachten Mengen von 0,6—1 ccm constant einen Abscess zu Stande. Origanumöl ist, wie man sich durch Bestreichen der Wangenhaut mit beiden Substanzen leicht überzeugen kann, ein viel differenteres Mittel noch als Terpentinöl. v. Dembowski fand bei Hunden, denen er 1,5 bis 2 g Origanumöl in die Bauchhöhle injiziert hatte, nach einer Woche das Peritoneum „ganz glatt, glänzend und spiegelnd, nirgends die geringste Andeutung von einer Reizung zu sehen“^{**)}.

Sind diese Angaben als zuverlässig zu betrachten, so würde daraus folgen, dass die Reaktion verschieden ist nach Wahl der Tierspecies, der Menge der angewandten Flüssigkeit, der Wahl des Ortes für die Einführung und die verschiedenartige Beschaffenheit desselben. Bauchhöhle und Subcutis sind Orte, welche eine grosse Resorptionsfähigkeit besitzen; hier werden unter normalen Verhältnissen die eingeführten Flüssigkeiten sehr schnell entfernt und können, falls sie nicht in reichlicher Menge eingeführt werden, da ein jeder physiologischer Vorgang Zeit zur Entwicklung bedarf, nicht zu den schwereren Erscheinungen des entzündlichen Processes Veranlassung geben. Dass in der That dafür die Resorptionsfähigkeit massgebend ist, beweist die Eiterung in dem Narbengewebe, wo eben die Resorption nicht schnell genug vor sich gehen konnte. In der Bauchhöhle ist die Aufsaugung eine enorm schnelle; hier kommt es überhaupt nicht zur Eiterung, höchstens zu ganz leichten Entzündungserscheinungen. In der Subcutis ist die Resorption schon langsamer, zudem die gespülte Fläche eine kleinere; hier kommt es schon zu intensiveren Erscheinungen; zur Eiterung freilich erst dann, wenn man das normale Aufsaugungsvermögen künstlich herabgesetzt hat. Eine Ver-

*) 23. pag. 92. — **) 27. pag. 755.

schlimmerung der Symptome kann man aber noch auf andere Weise erzielen, indem man den flüssigen Fremdkörper so einbringt, dass er nicht so schnell resorbiert werden kann; wie bei unmittelbarer Injection. Vielfach hat man die Flüssigkeiten in Glasspindeln eingeschmolzen, diese eingeheilt, was angeblich ohne Reaction geschah, und dann nach einiger Zeit die beiden Spitzen der Spindel durch Druck von aussen zerbrochen. Dann wirkte die Flüssigkeit längere Zeit, einmal, weil sie in einer Narbe lag und dann, weil sie nur entsprechend dem Querschnitte der beiden Spindelspitzen aufgesaugt werden konnte. Sie wirkte also längere Zeit ein und bewirkte bei dieser Anordnung auch in kleinen Dosen Eiterung*).

Nach den bisher vorliegenden Versuchen ist man wohl zu dem Schlusse berechtigt, dass die Entzündungserscheinungen proportional sind der Giftigkeit der Flüssigkeit, der Menge derselben und der Dauer der Einwirkung, umgekehrt proportional der Resorptionsfähigkeit der umgebenden Gewebe und der Resorptionsfähigkeit der Flüssigkeit. Denn die Flüssigkeiten sind keineswegs alle gleich leicht oder schwer resorbierbar. Ferner aber ist anzunehmen, dass die Schwere der Erscheinungen bei den einzelnen Geweben verschieden ist entsprechend dem Grade ihrer Vulnerabilität. Mit diesen Grössen wird man versuchen müssen alle Verschiedenheiten des Verlaufs bei verschiedener Versuchsanordnung zu erklären. Gerade hier beim Beispiele der differenten Flüssigkeiten wird sich zeigen, wie wenig eine Verallgemeinerung der an einem bestimmten Gewebe gewonnenen Resultate angebracht ist.

Das Schicksal dieser einfachen Flüssigkeiten ist wohl ebenso wie das der Gase, aus dem Organismus wieder entfernt zu werden. Sie würden dann nie zu einer dauernden Einheilung führen können und nur als Zeichen ihrer einstigen Anwesenheit eine mehr oder minder grosse Narbe zurücklassen.

*) cfr. 27. 22. 23. und 24.

Ein' eigentümliches Verhalten scheinen die Lösungen von Gasen in Flüssigkeiten darzubieten. Mit Injection von Ammoniaklösung „erzielt man bei Hunden Abscessbildung mit Gasgehalt im Eiter . . .“*) Es scheint demnach, dass die Flüssigkeit schneller resorbiert wird, als das Gas.

Unter den einfachen festen Körpern betrachten wir zunächst die chemisch indifferenten. Als solche haben wir wohl alle diejenigen zu betrachten, welche in den Gewebssäften vollkommen unlöslich sind. Diese chemisch indifferenten festen Körper können als Fremdkörper nun unmittelbar zweifelsohne lediglich mechanisch wirken, mittelbar allerdings durch Erzeugung von Gewebse Nekrose mit Hilfe der toten Gewebselemente dann auch chemisch. Wie schon erwähnt, bedürfen gerade diese Verhältnisse dringend einer genaueren Erforschung. Indessen lässt sich doch schon auf Grund der vorliegenden Experimente einiges sagen. Zu einer irgendwie bemerkenswerten mechanischen Wirkung ist zunächst und vor allen Dingen eine gewisse Grösse erforderlich. Einfache, chemisch indifferente, feste Körper welche an Grösse erheblich hinter der der Gewebszellen zurückbleiben, werden keine nennenswerte mechanische Wirkung entfalten können. Gerade über diese liegen aber mehrere Untersuchungen vor. Es genügt hier die von Wegner und die von Ponfick zu verwerthen. Ersterer benutzte Tusche, letzterer Zinnober; Tusche ist nichts weiter als sehr fein verteilter Kohlenstoff, Zinnober Schwefelquecksilber; beides sind in Gewebssäften unlösliche Stoffe. Beide wurden in indifferenten Flüssigkeiten suspendiert eingeführt; da diese gemäss unseren Ausführungen einfach spurlos resorbiert werden, stellten die Versuche in der That Experimente mit indifferenten festen Körpern sehr geringer Grösse vor.

„Zwei Kaninchen werden 10 ccm fein verriebener schwarzer chinesischer Tusche ins Abdomen injiciert. Mikroskopisch erscheint diese Flüssigkeit als eine Suspension von feinsten, in lebhafter Molecularbewegung begriffenen Körn-

*) 23. pag. 86.

chen von schwärzlicher Färbung; dazwischen viele schwarze Körperchen bis zur Grösse von farblosen Blutkörperchen und etwas darüber. Die Tiere leiden nach der Injection gar nicht, sind munter wie sonst. Bei vollster Gesundheit werden dieselben, das eine nach 6 Tagen, das andere nach 2 Wochen getötet. Bei beiden derselbe Befund; die Peritonealhöhle erscheint leer, kein Exsudat, an der Bauchwand und am Leberüberzug liegen einzelne gröbere schwarze Klümpchen der Serosa adhärent und überzogen, oder, wenn man will, abgekapselt von einer ganz dünnen durchsichtigen Gewebsschicht, die makroskopisch und mikroskopisch die grösste Ähnlichkeit in der Structur mit der Serosa selbst hat. Am Zwerchfell und am Netz eine intensive Pigmentierung durch Tuschpartikelchen; dieselben liegen entweder in den endothelialen Zellen, zum Teil, wo eine dickere Lage vorhanden ist, sind sie eingeschlossen in zartes durchsichtiges Bindegewebe. Auch in den Lymphgefässen des Zwerchfells sind einzelne schon makroskopisch erkennbare schwarze Körner und Klümpchen stecken geblieben. Leber und Milz schwärzlich braun, ebenso hie und da im Knochenmark schwärzliche Pünktchen

Ganz denselben Erfolg constatirt man, wenn man gröber zerriebene Kohle, Kohlenpulver suspendiert in Wasser, injiziert, nur, dass die Masse des an der Peritonealwand haften Bleibenden wegen der erheblicheren Grösse der einzelnen Teilchen eine beträchtlichere ist. *)

Wenn man noch berücksichtigt, was v. Dembowski bei in die Bauchhöhle eingestreutem Jodoformpulver, welches doch sicherlich nicht indifferent ist, fand, dass die während einer Woche noch nicht resorbierten Jodoformklümpchen ohne jede Spur einer Abkapselung an der ganz reaktionslosen Serosa lagen, ohne sie in irgend einer Weise zu reizen und zu verändern**), so wird man schliessen dürfen, dass sehr kleine indifferente feste Körper im Abdomen ohne Thätigkeit der Leukocyten lediglich durch den Lymphstrom

*) 9. pag. 98 f. — **) 27. pag. 753.

entfernt werden, soweit sie nicht in der Bauchhöhle zurückbleiben. Mit der Lymphe gelangen sie dann in die Blutbahn und erleiden hier diejenigen Schicksale, wie sie sich aus den Versuchen von Ponfick ergeben. Dieser injizierte seinen Versuchstieren in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmten Zinnober in die Venen. Nach einer bestimmten Zeit ist aller Farbstoff aus dem Blute verschwunden und hat sich in eigentümlicher Anordnung in Milz, Leber, Knochenmark und Niere immer im Inneren rundlicher Zellen abgelagert. In den Lymphdrüsen kommen bei grosser Injectionsmenge gelegentlich auch Pigmentanhäufungen vor, doch nicht in allen Drüsen gleichmässig; hier findet man auch freies Pigment. In der Milz zeigt sich nach langem Abwarten immer noch dieselbe Anordnung der Farbstoffzellen; in der Leber rücken sie allmählich von dem interlobulären Bindegewebe mehr in die Acini hinein. Die Anordnung in Milz, Leber und Knochenmark ist eine derartige, dass man zu dem Schlusse berechtigt ist, der Farbstoff sei an den Stellen langsamer Blutströmung aus den Gefässen ausgewandert, nachdem er in der Blutbahn von Leukocyten aufgenommen war *).

Sehr kleine indifferente feste Körper scheinen demnach teilweise an der Stelle, wo sie eingeführt werden, ohne irgend eine Reaktion einzuheilen; teils nach Entfernung mittels des Lymphstromes in die Blutbahn gelangt daselbst von Leukocyten aufgenommen und durch deren Thätigkeit aus dem Gefässsystem wieder entfernt zu werden und an bestimmten Körperstellen, in der Milz, Leber, Knochenmark, den Nieren, vielfach auch in Lymphdrüsen erst zu mehr oder minder dauernder Einheilung zu kommen.

Bei grösseren indifferenten festen Körpern spielt, wie der Fall Dementjew bewies, die Vulnerabilität der Gewebe jedenfalls die Hauptrolle; daneben aber sind wahrscheinlich noch eine Reihe anderer Momente massgebend, die sich

*) 4. pag. 3. ff.

bei dem Mangel systematisch angestellter Versuche nur vermuten lassen. Die Ausgänge sind bereits beschrieben.

Damit ein einfacher fester Körper different sei, dazu ist eine gewisse Löslichkeit in den Gewebssäften unerlässlich. Damit ist natürlich nicht gesagt, dass jeder lösliche Körper unbedingt different sein müsste. Differente feste Körper kann man nun zunächst in der Weise einführen, dass man sie in einer indifferenten Flüssigkeit löst. Versuche dieser Art sind vielfach angestellt. Es zeigt sich dann im Wesentlichen dasselbe Verhalten, wie es für die differenten einfachen Flüssigkeiten angegeben worden ist. Es sei hier als Beispiel nur das *Argentum nitricum* erwähnt. „In der Folge haben wir an Hunden, Kaninchen, Ratten und Mäusen weitere Injectionen mit dünneren und concentrirten *Argentum-nitricum*-Lösungen gemacht, und haben gefunden, dass Lösungen von 0,5 pCt. einfach resorbiert werden, während starke Lösungen 5 pCt. bei Hunden zur Abscedirung der entzündlichen Schwellung führten, während bei Meerschweinchen nur die letztere entstand“*) Von fundamentaler Wichtigkeit ist also hier die Concentration; ja es fragt sich, ob es bei genügend starker Concentration der Lösung überhaupt einen löslichen festen Körper giebt, der sich als indifferent erwiese. Bei der subcutanen Injektion von Kochsalzlösung, im Verhältniss 1:6 hergestellt, „zeigt sich, dass Kaninchen durchschnittlich erheblich schneller resorbieren als Hunde, dass man also 3—4 ccm bei ihnen ohne jede nachtheilige Wirkung einführen kann, während bei Hunden gelegentlich schon bei 3 ccm eine partielle Nekrose der Haut beobachtet wurde. Wenn man aber später bei Kaninchen die Injektionen von 3 ccm an denselben Stellen wiederholt, so zeigt sich, dass die Subcutis nicht mehr normal resorbiert, dass sich die Flüssigkeit länger am Ort der Einspritzung aufhält, dass eine fühlbare Anschwellung entsteht, und dass dann sehr leicht einzelne Stellen der Haut nekrotisch werden . . . Ge-

*) 23. pag. 80.

lingt es . . Störungen fernzuhalten, so bewirkt die subcutane Injection concentrirter Kochsalzlösung allein ein Oedem, eine Schwellung der subcutanen Fascie, aber weder bei Hunden noch Kaninchen eine Eiterung^{*)}. Wegner fand, dass nach Injection concentrirter Kochsalzlösung in die Bauchhöhle zuerst eine Transsudation erfolgte, durch welche die Lösung verdünnt wurde; dann ging die Resorption schnell vor sich, und in der Bauchhöhle war keine Veränderung mehr nachweisbar ^{**)}. Es zeigt sich also, dass bei Lösungen die entzündliche Reaction proportional ist der Concentration der Lösung. Was ist aber das Schicksal der in Lösung eingebrachten Stoffe? Sie werden theils durch die Secrete aus dem Organismus eliminiert, theils heilen sie nach Verschleppung an entfernten Körperteilen ein, wie das Beispiel der Argyrie beweist. An Farbstofflösungen lassen sich diese Vorgänge am besten verfolgen; indessen kann hier nicht näher darauf eingegangen werden.

Das Verhalten in Substanz eingebrachter differenter fester Körper ist meines Wissens noch gar nicht genauer studiert worden. Und doch würde sich gerade auf diese Weise mancher wichtige Aufschluss gewinnen lassen, indem man stufenweise Mischungen verschiedener Concentration eines indifferenten festen Körpers mit einem indifferenten herstellte. Man würde so jedenfalls alle Grade von Einheilung event. ohne jede Entzündung bis zur Einkapselung in eine Eiterhöhle erhalten können.

Bei den durch Vermischen aus verschiedenen einfachen Fremdkörpern erhaltenen zusammengesetzten Fremdkörpern wird sich die Einzelwirkung jedes einzelnen Bestandtheils mit der der anderen zu einer Gesamtwirkung aller summieren.

Unter den zusammengesetzten Fremdkörpern nimmt eine Gruppe ein besonderes Interesse in Anspruch; nämlich die der organisierten Fremdkörper. Bei allen diesen Körpern ist von einschneidendster Bedeutung die Frage, ob sie leben

^{*)} 23. pag. 75. — ^{**)} 9. pag. 89.

oder tot sind. Denn tote werden auf den Organismus nie anders als einfach physikalisch wirken können; bei belebten ist aber die genaueste Rücksicht auf ihr biologisches Verhalten geboten. Diese Fremdkörper stellen in der Mehrzahl nicht eigentlich feste Körper vor, sondern sind meist von eigentümlicher „festweicher“ Beschaffenheit. Dass sie grosse mechanische Wirkungen ausüben sollten, ist also abgesehen von den wirklich harten unter ihnen und abgesehen von den Fällen, wo sie an ganz besonders vulnerablen Stellen eingebracht werden, nicht anzunehmen. Ihr Haupteinfluss wird demgemäss auf chemischem Gebiete liegen.

Eine Klasse dieser Gruppe ist schon kurz besprochen: diejenigen Fremdkörper, welche dem eigenen Körper entstammen oder Teile eines Individuums derselben Tierspecies darstellen. Wir wurden zu dem Schlusse gedrängt, dass diese ohne Entzündung einheilen, sobald sie am Leben blieben; nach ihrem Absterben aber Entzündung erregten. Es finden sich nun eine ganze Reihe hierhergehöriger Fälle in der Pathologie, deren genauere histologische Untersuchung zur Aufklärung beitragen könnte: Blutergüsse, die entweder flüssig, d. h. am Leben bleiben oder gerinnen, d. h. absterben; Geburt einer Extrauterinschwangerschaft in die Bauchhöhle mit ihren verschiedenartigen Ausgängen; Tod der Frucht; Tod verschiedener Gewebsteile, wie er am häufigsten durch Verlegung des ernährenden Blutstromes zu Stande kommt. Alle diese Fälle gehören hierher, und sie haben vor den Experimenten das voraus, dass sie viel einwandfreier sind. Allerdings wird es nötig sein bessere Anhaltspunkte für die Diagnose Zelltod zu gewinnen. Die Anschauung, dass tote Zellen sehr schnell ihren Kern verlören und schlecht färbbar würden, kann nicht den Anspruch auf allgemeine Gültigkeit machen, sie trifft nur für gewisse Voraussetzungen zu. Leichenteile behalten sehr lange ihre Färbbarkeit und überhaupt das gröbere histologische Verhalten bei. Man darf daher wohl annehmen, dass als Voraussetzung für das Eintreten der genannten histologischen Veränderungen eine ausgiebige Umspülung durch den Lymphstrom erforderlich ist.

Aber selbst dann dauert es gelegentlich längere Zeit, bis die Veränderung eintritt. So konstatiert Baumgarten: „Dass sich solche abgelöste Endothelien auch nach 4tägigem Verbleib in der lebenden Bauchhöhle noch sehr schön färben können, muss ich, gegenüber Herrn S., welcher behauptet, dass tote Gewebstücke, welche länger als 48 Stunden dasselbst zugebracht haben, keine Tinction ihrer eigenen Zellkerne mehr zulassen, . . . auf Grund wiederholter, ganz fragloser Beobachtungen, für ausgemacht halten“*). Man wird demgemäss nicht unter allen Umständen von toten Zellen verlangen dürfen, dass sie keine Kernfärbung mehr geben; diese Erscheinung ist Folge postmortaler Veränderungen. In den Ziegler'schen Plättchen zeigen die Zellen sehr lange ihre Kerne, einfach aus dem Grunde, weil der Lymphstrom sie fast gar nicht mehr erreichen kann; sie deshalb für lebensfrisch und gar für progressive Gebilde zu betrachten, würde dennoch, wie bereits erwähnt, sehr gewagt sein. Gerade aber derartige Versuche wären im Stande über die Erscheinungen des Zelltodes und der bis zu demselben führenden Degenerationsveränderungen Klarheit gewinnen zu lassen.

Die Fremdkörper dieser Art führen, falls der Versuch uncompliciert bleibt, zur Einheilung. Der Fremdkörper verfällt aber, selbst wenn er am Leben bleibt, in den meisten Fällen dem Schwunde und nur einzelne Bestandteile desselben, sowie gewisse Pigmente, scheinen teils am Orte der Einführung selbst, teils nach Verschleppung durch die Lymphbahnen anderwärts zu dauernder Einheilung zu gelangen. Ein Schwund tritt nicht ein, wenn dem Fremdkörper eine eigene Wachstumsenergie innewohnt, wie bei Embryonen und teilweise auch anscheinend Bestandteilen solcher**), oder wenn derselbe am Orte der Einheilung zur Äusserung seiner Funktionen kommt, wie bei gewissen Transplantationen. Tote Fremdkörper dieser Art verschwinden entweder ganz oder verkalken, wie die Versuche Senft-

*) 14. pag. 504 cf. auch 20. pag. 532. — **) 17. pag. 511.

lebens zeigen*) und von pathologischen Vorgängen das Beispiel des Lithopaedions lehrt, um nur ein solches hier herauszugreifen.

Diesen letzteren Fremdkörpern verhalten sich gleich alle von einer anderen Tierspecies stammenden toten Fremdkörper. Inwieweit ein Fortleben lebender in einer anderen Tierspecies möglich wäre, ist noch aufzuklären.

Das Verhalten ganze Individuen darstellender lebender Fremdkörper hängt sehr wesentlich von ihren Lebensäusserungen mit ab. Von besonderem Interesse sind aus dieser Gruppe die Bakterien.

Bei der Kultur von Bakterien auf künstlichen Nährböden treten eine Reihe von Stoffen auf, welche der Anwesenheit der Bakterien zugeschrieben werden müssen. Ein Teil dieser Stoffe ist als aus dem Nährboden durch Spaltung unter dem Einflusse der Nahrungsaufnahme und Vermehrung der Bakterien entstanden anzusehen, ein anderer Teil derselben aber als Abscheidung der Bakterien aufzufassen. Es ist bereits oben beim Versuch einer Erklärung der Wirkungsweise toten Gewebes darauf hingewiesen worden, dass nach dem Tode der Zelle die biologischen Gesetze aufhören, und die rein physikalischen, unter diesen die der Diffusion in ihr Recht treten. Dadurch ist es möglich, dass eine Reihe krystalloider Substanzen, die durch die Lebensenergie der Zelle während des Lebens in ihrem Inneren zurückgehalten wurden, nach dem Tode derselben ausdiffundieren, und so die spezifische Wirkung toten Gewebes hervorbringen. Die Bakterien sind Zellen gleichwertige Gebilde; sie werden dieselben Unterschiede zeigen, je nachdem sie leben oder abgestorben sind. Sie werden also gewisse Substanzen event. erst nach ihrem Tode austreten lassen. Damit soll nicht gesagt sein, dass sie nicht schon während ihres Lebens Stoffe abschieden. In der That kann man die letzteren Stoffe als Ptomaine**) von den ersteren, den Bak-

*) 12. pag. 421. — **) Ich verstehe also in Anlehnung an den älteren Sprachgebrauch unter Ptomainen durch die unmittelbare Lebens-

terienproteinen, unterscheiden*). Es ist nicht undenkbar, dass man bei den Krankheitsprocessen, welche durch Bakterien hervorgerufen werden, eine Ptomainwirkung von einer Proteinwirkung wird unterscheiden müssen. Die Proteine sind gewöhnlich nur durch ganz besonders eingreifende chemische Manipulationen aus der Zelle zu extrahieren**). Wir werden uns diese bemerkenswerte Eigenschaft zu Nutzen ziehen.

Für die eitererregenden Kokken ist nachgewiesen, dass abgetötete Kulturen und filtrierte Extracte solcher Eiterung hervorrufen***). Nach Koch gehört eine subcutane Injection einer abgetöteten Reincultur von Tuberkelbacillen zu den einfachsten und sichersten Mitteln, um Eiterung zu erzeugen†). Diese Versuche beweisen für die Beispiele der Staphylococcen und des *Bacillus Kochii*, dass deren eitererregende Wirkung nicht auf einer aktiven Lebensäusserung derselben beruht, sondern lediglich Folge der von ihnen gelieferten chemischen Abscheidungen ist. Aber auch ganz im allgemeinen hat Koch sich dahin geäußert: „es stelle sich immer mehr heraus, dass die eine Zeit lang im Vordergrund stehende Meinung, nach welcher es sich um rein celluläre Vorgänge, um eine Art von Kampf zwischen den eindringenden Parasiten und den von Seiten des Körpers die Verteidigung übernehmenden Phagocyten handeln sollte, immer mehr an Boden verliere, und dass auch hier höchst wahrscheinlich chemische Vorgänge die Hauptrolle spielen“††). Ist dies richtig, dann müssen aber die Bakterien lediglich unter dem Gesichtspunkte differenter Fremdkörper betrachtet werden.

Die Berechtigung dieser Betrachtungsweise ergibt sich aber des weiteren aus jenen bekannten Versuchen, welche die bakterienfeindlichen Eigenschaften des lebenden Gewebes

äusserung der Bakterien abgeschiedene krystalloide Stoffe; diese Ptomaine würden dann zerfallen in Ptomaine sensu strictiori (ungiftig) und Toxine (giftig). — *) 35. pag. 41 f. — **) 35. pag. 42. — ***) 24. pag. 931 und 33. pag. 8. f. etc. — †) 33. pag. 8. — ††) 33. pag. 26.

darthaten*). Grawitz und de Bary „haben grössere Mengen $\frac{3}{4}$ procentiger Kochsalzlösung absichtlich mit einigen Oehsen von rein cultiviertem Staphylococcus pyog. aur. versetzt, und davon Hunden 5 bis 10 bis 25 bis 300 bis 500 ccm injiciert, also Mengen, welche bei dem sorglosesten Experimentator doch gewiss niemals „zufällig“ sich dem sterilisierten Wasser beimengen, ohne dass daraus je eitrige Entzündung hervorgegangen wäre**). Grawitz hat ferner nachgewiesen, „dass selbst grössere Mengen der goldgelben Traubenkokken, sowie der Streptokokken, ohne Schaden in die Bauchhöhle injiciert werden können, vorausgesetzt, dass die Resorption ungestört ihren Fortgang nimmt, und dass kein Schlupfwinkel, wie er etwa in einer äusseren Wunde oder gelegentlich in einem durch die Bauchdecken geführten Einstichkanal gegeben ist, die Ansiedelung jener Eitererreger ermöglicht“ (bei Kaninchen***). Daraus könnte man den Schluss ziehen, dass diese Bakterien im allgemeinen nur in abgestorbenen, oder mindestens erheblich geschwächten Geweben zur Entwicklung gelangen.

Wenn es nun aber wahr ist, dass Staphylococcus pyogenes aureus und Streptococcus lebend im subcutanen Gewebe keine Eiterung erzeugt, während er bei derselben Tierspecies als abgetötete Kultur eitererregend wirkt, so ist damit erwiesen, dass die eitererregende Wirkung auf den Proteinen beruhen muss, was in der That direkt nachgewiesen ist†). Daraus ergibt sich aber, dass man unter Umständen bei Nachprüfung der Grawitz'schen Versuche leicht dennoch Eiterung erhalten kann; nämlich, wenn man derartig alte Kulturen verwendet, dass man mit den lebenden Kokken gleichzeitig eine genügende Menge toter einführt. Die toten werden dann durch ihre Proteine zunächst eine Abtötung des nächsten Gewebes bewirken, und nun können die lebenden zu üppigster Entwicklung gelangen. Eine Nachprüfung jener Versuche darf deshalb nur mit ganz

*) 35. pag. 184 f. — **) 23. pag. 72. — ***) 29. pag. 117. —
†) 35. pag. 307.

frischen Kulturen angestellt werden. Der Tuberkelbacillus zeigt in dieser Beziehung genau dasselbe Verhalten. Wir haben also hier schon mehrere Beispiele einer intensiven Proteinwirkung.

Wir müssen hier den Einfluss der specifischen Eitererreger auf den Einheilungsprocess der Fremdkörper untersuchen. Bekanntlich herrscht vielfach die Annahme, dass bei der Anwesenheit der Bakterien Fremdkörper nicht zur Einheilung gelangten. Es ist zunächst erforderlich, über den durch die Eitererreger bewirkten uncomplizierten Eiterungsprocess eine Anschauung zu gewinnen. Die Kokken vermehren sich im toten Gewebe und rufen durch ihre chemischen Substanzen die Eiterung hervor, genau, wie es einfache anorganische oder organische chemische Verbindungen auch thun. Durch Gründe, die hier noch nicht interessieren, kann dann zu einem beliebigen Zeitpunkt die Weiterentwicklung und Vermehrung der Kokken sistiert werden; in diesem Falle wird dasselbe eintreten, wie bei rein chemischen Eiterungen; andernfalls entwickeln sich die Kokken weiter; dann treten die Erscheinungen progressiver Eiterungsprozesse zu Tage. Die Ausgänge chemischer Eiterung werden in einem Schwund des Eiters und des nekrotischen Gewebes mitschliesslicher Narbenbildung bestehen. Ebenso werden sich diejenigen Fälle der specifischen Eiterung verhalten, bei denen die Vermehrung der Kokken aufhört. Dabei werden die Kokken schliesslich grösstenteils wie die Zinnoberkörnchen *Ponficks* forttransportirt werden; teilweise aber auch in der Narbe zurückbleiben. In beiden Fällen liegen sie dann schliesslich im lebendem Gewebe und sind in diesem nicht entwicklungsfähig. So erklärt sich wohl der spontane Ausheilungsprocess. Wie gestalten sich nun die Vorgänge bei der Anwesenheit eines festen Fremdkörpers? Es ist schon oben entwickelt, wie leicht ein solcher kleine Gewebsnekrosen in seiner nächsten Umgebung erzeugen kann. Solche werden aber dann jedesmal den in der ev. Narbe zurückgebliebenen Kokken wieder neues Material zu neuer Entwicklung geben, resp. es überhaupt gar nicht einmal zur Narbenbildung kommen lassen.

Das erstere erklärt die Fälle, wo nacheinander Zeit um vollständig eingeheilte Fremdkörper wieder Eiterung entsteht, das letztere die, wo Fremdkörper überhaupt nicht zur Einheilung gelangen. Nur erklärt sich das thatsächliche Verhältnis nicht so, dass die Eitererreger die Einheilung des Fremdkörpers, sondern, dass der Fremdkörper die Ausheilung des Eiterungsprocesses verhindert.

Was geschieht nun mit den vom Orte der Eiterung fortgeschleppten Kokken? Wir nahmen an, dass sie wie die Zinnoberkörnchen abgelagert werden. Das gleiche Schicksal müssen aber alle in die Blutbahn gelangten Bakterien erfahren. Der Uebertritt in das Blut kann primär erfolgen, oder er kann secundär erfolgen von bestimmten Ansiedelungen aus, wie beim Eiterungsprocess eventuell. So kann wohl auch ausnahmsweise bei der Cholera eine secundäre Verschleppung der Cholerabacillen in das Blut zu Stande kommen. In allen den Fällen nun, wo das Blut und überhaupt das lebende Gewebe keine Entwicklung der Bakterien zulassen, werden diese einfach als kleine Fremdkörper behandelt und abgelagert in Milz, Leber, Knochenmark, Niere, Lymphdrüsen etc. Durch das Beispiel der Arggrie ist erwiesen, dass eine solche Ablagerung auch in der Haut erfolgen kann.

Je nach ihrem individuellen Lebensalter müssten sie an dem Orte ihrer Ablagerung früher oder später absterben, auch wenn das lebende Gewebe nur einen zur Entwicklung der Bakterien ungeeigneten Nährboden darstellte. In der That aber besitzt lebendes Gewebe auch eine direkt bakterientötende Eigenschaft. So wird das Absterben der Bakterien unter diesem Einfluss erheblich früher erfolgen, als es nur ihrem individuellen Lebensalter entsprechen würde. Bei vielen Arten wird der Tod schon während ihres Aufenthaltes in der Blutbahn eintreten, bei manchen ev. noch früher. Manche Arten aber bleiben sehr lange am Leben; bei diesen wird eine ganz minimale mit Gewebstod verbundene pathologische Veränderung in ihrer Umgebung genügen, um sie zur frischen Entwicklung gelangen zu lassen. So

erklären sich vielleicht manche der ätiologisch unklaren Fälle von Infectionen tiefer Organe, die anscheinend primär auftreten. Zur Erforschung dieser Verhältnisse empfiehlt sich bei Wiederholung der Grawitz'schen Versuche mit dem Staphylococcus (ev. auch mit anderen geeigneten Bakterienarten) nach gewisser Zeit, wenn kein Fieber eingetreten ist, subcutane Quetschungen derjenigen Organe künstlich zu erzeugen, welche die Bakterien enthalten müssen. Diese Organe müssten dann mit einer zunächst localen Erkrankung reagieren. Interessant wäre dann festzustellen, wie lange Zeit verstreichen darf, wenn der Versuch noch gelingen soll; diese Zeit würde dann direct die Dauer der Lebensfähigkeit der Bakterien für die einzelnen Organe ergeben. Bleiben aber die Bakterien im Organismus, ohne zur Entwicklung zu gelangen, so werden sie, solange sie noch leben, nur durch ihre Ptomaine, nach ihrem Tode durch ihre Proteine wirken können. Der Einfluss dieser ist keineswegs gering anzuschlagen und vermag manches zu erklären, wie sich gleich zeigen wird.

Wodurch nun wird die Weiterentwicklung der Bakterien im Organismus sistiert? Durch das Kulturverfahren hat sich gezeigt, dass das Wachstum nach einem gewissen Zeitpunkte aufhört, und zwar durch den Einfluss der eigenen Abscheidungen der Bakterien. Ebenso hat man sich die Sache im Organismus vorzustellen: dass entweder im ganzen Organismus, oder an den circumscribten Stellen der Bakterienansiedelung die Abscheidungen dieser sich schliesslich in einer solchen Concentration finden, dass die Weiterentwicklung unterbrochen wird.

In denjenigen Fällen, in denen die Bakterien ziemlich gleichzeitig absterben, erklärt sich dann meines Ermessens leicht eine Eigentümlichkeit vieler Infektionskrankheiten. Durch den Tod der Bakterien können ihre Proteine zur Wirkung kommen. Der Ausdruck einer solchen auf den Gesamtorganismus wird die Temperatursteigerung sein. Je gleichzeitiger das Absterben sämtlicher Individuen erfolgt und je leichter die Diffusion der Proteine aus dem Bakte-

rienlechnam nach aussen erfolgen kann, desto plötzlicher und intensiver muss die Fieberwirkung sich äussern; desto steiler muss der Anstieg und nach kurzer Temperatursteigerung der Abfall sein. Je länger der Zwischenraum ist zwischen dem Absterben der ersten und der letzten Bakterien, desto „staffelförmiger“ wird der Anstieg, desto continuierlicher der Fieverlauf, desto „lytischer“ der Abfall sein. Wo verschiedene Herde zu verschiedenen Zeiten ihre Bakterien absterben lassen, wird ein periodisches Fieber eintreten. In allen hierher gehörigen Fällen aber wird bis zur Zeit des ersten Absterbens der Bakterien ein ganz oder fast ganz fieberfreies Stadium sich finden; möglich, dass das Stadium incubationis mancher Infectiouskrankheiten hierauf beruht.

Bei derartigen Infectiouskrankheiten könnte dann natürlicherweise ein Nachweis der Bakterien durch die Kultur im Fieberstadium nicht mehr gelingen, weil sie in diesem bereits abgestorben sind. Mit Berücksichtigung dieser Erwägung gelingt es vielleicht, manche wichtige Bakterienart aufzufinden, indem man bei Epidemien auf gut Glück von infectiousverdächtigen Individuen im stadium incubationis abimpft.

Durch Einverleibung chemischer Substanzen, von Extracten von Bakterienkulturen, lässt sich eine künstliche Immunisierung erzielen. Diese zeigt gegenüber der natürlichen den bemerkenswerten Unterschied, dass sie bei weitem nicht so nachhaltig ist, wie diese*). Nach Metschnikoff sollen die „Phagocyten“ sich „üben“ und so die Fähigkeit erlangen, der später wieder einmal eindringenden Bakterien Herr zu werden! Dann müssten aber diese „Fresszellen“ ein wahres Methusalemalter erreichen, es müssten bei der zweiten Infection dieselben Individuen noch vorhanden sein, wie bei der ersten. Das ist aber schwerlich der Fall; das Lebensalter der Leukocyten ist im Gegenteil im Verhältnis zu dem anderer Gewebszellen höchst wahrscheinlich ein sehr kurzes. Wir werden vielleicht einen Finger-

*) 35. pag. 194.

zeig finden, wenn wir die Bakterien als das betrachten, was sie in der That sind; als kleine Fremdkörper. Sie werden, vorausgesetzt, das sie in die Lymphe oder das Blut gelangen, sich genau ebenso verhalten, wie die Zinnoberkörnchen Ponficks und die Tuschpartikelchen Wegners. Das heisst: sie werden in Milz, Leber, Knochenmark, Nieren, ev. Lymphdrüsen abgelagert und werden daselbst, da sie zum Teil sehr widerstandsfähige Hüllen haben, sehr lange liegen bleiben können. Eine bestimmte Zeit nach dem Tode nehmen bekanntlich die Bakterien die gewöhnlichen Färbungen nicht mehr an. Der Umstand, dass sie an jenen Stellen durch Färbung nicht darzustellen sind, beweist deshalb noch keineswegs ihre Abwesenheit. Nun ist aber ferner bekannt, dass alle Bakterien sich relativ schwer färben, mit anderen Worten: dass ihre Hülle nur eine sehr langsame Diffusion gestattet. Was für die Diffusion der Farbstofflösungen nach innen gilt, muss selbstverständlich auch für die Diffusion aller krystalloiden Bestandteile der Bakterien nach aussen dieselbe Geltung haben. Die Bakterien werden also ihre immunisirenden Stoffe nur ganz langsam an den Lymphstrom abgeben; die einen langsamer, die andren schneller, je nach dem Grade der Schwierigkeit oder Leichtigkeit der Diffusion. Für die einzelnen Arten wird eine gewisse, individuell verschiedene Zeit erforderlich sein, bis der letzte Rest jener Proteine den Bakterienleib verlassen hat; diese Zeit wird proportional sein der Schwierigkeit der Diffusion. Sie wird allerdings eine gewisse Schwankung je nach der Individualität des Trägers jener Bakterienleiche erfahren, die von der Lebhaftigkeit des Lymphstromes abhängig ist. Indessen wird sich doch für jede Krankheit bei der einzelnen Tierspecies eine bestimmte mittlere Zeitdauer bestimmen lassen, bis zu deren Ablauf alle Krystalloide den Bakterienleib verlassen haben: diese mittlere Zeit ist die Zeit der natürlichen Immunisierung nach Ueberstehen der einzelnen Krankheiten, soweit dieselben überhaupt zu einer Immunisierung führen können.

Es sei hier nur noch eines Beispieles gedacht: der Tuber-

kulose. Ziegler wies, wie schon erwähnt, auf die grosse Aehnlichkeit des Baues des Tuberkels und des Verhaltens seiner Plättchen hin. Den Befund in den letzteren leiteten wir von einer stärkeren Ernährungsbehinderung infolge Hemmung des Lymphstromes und Verzögerung des Eintretens der als landläufig geltenden Leichenerscheinungen der Zellen infolge derselben Ursache ab. Bei der Tuberkulose haben wir uns vorzustellen, dass das schädigende Agens nicht so intensiv wirkt, um ein derartig rapides Absterben zu erzeugen, wie bei den Eiterungen; es erfolgt daher nicht der massenhafte Zufluss von Leukocyten wie bei diesen. Dennoch genügt der Einfluss aber, die einmal eingewanderten an der Rückwanderung zu verhindern und die Proliferation von Gefässen und Bindegewebe hintanzuhalten. So entsteht das Bild des gefässlosen Tuberkels. Durch diesen Umstand der Gefässlosigkeit aber und andere Ursachen, wie den Widerstand der sich drückenden Leukocyten, entsteht auch hier eine Erschwerung der Lymphbewegung, und deshalb findet man auch hier im Tuberkel jene Zellenleichen mit noch deutlichem Kerne.

Es wäre nicht allzu schwer, ähnliche Betrachtungen auch auf andere Infectiouskrankheiten auszudehnen. Solange aber die Grundlagen einer derartigen Betrachtungsweise der Bakterienwirkung noch nicht als fest und sicher erwiesen sind, haben solche Nutzanwendungen keinen rechten Zweck. Es genügt hier an wenigen Beispielen gezeigt zu haben, dass die Auffassung der Bakterien bei ihrer Invasion als chemisch wirkender kleiner Fremdkörper eventuell nutzenbringend für die Weiterentwicklung der Lehre von den Infectiouskrankheiten sein kann.

Die Ausführungen bewegten sich auf mehr oder weniger hypothetischen Gebiete. Exakten Untersuchungen muss die Entscheidung vorbehalten bleiben, inwieweit die gezogenen Schlussfolgerungen thatsächlich zutreffen.

Litteratur.

1. F. W. Burdach. Über die Verfettung von proteinhaltigen Substanzen in der Peritonäalhöhle lebender Tiere. Virchows Archiv 6 pag. 103 ff. 1854.
2. F. v. Recklinghausen. Über Eiter- und Bindegewebskörperchen. Virchows Archiv 28 pag. 157 ff. 1863.
3. O. Spiegelberg und W. Waldeyer. Untersuchungen über das Verhalten abgeschnürter Gewebspartien in der Bauchhöhle, sowie der in dieser zurückgelassenen Ligaturen und Brandschorfe. Virchows Archiv 44 pag. 69 ff. 1868.
4. E. Ponfick. Studien über die Schicksale körniger Farbstoffe im Organismus. Virchows Archiv 48 pag. 1 ff. 1869.
5. Th. Langhans. Beobachtungen über Resorption der Extravasate und Pigmentbildung in denselben. Virchows Archiv 49 pag. 66 ff. 1870.
6. E. Ziegler. Experimentelle Untersuchungen über die Herkunft der Tuberkel Elemente mit besonderer Berücksichtigung der Histogenese der Riesenzellen. 1875.
7. E. Ziegler. Untersuchungen über pathologische Bindegewebs- und Gefäßneubildung. 1876.
8. G. Weiss. Über die Bildung und die Bedeutung der Riesenzellen, und über epithelartige Zellen, welche um Fremdkörper herum im Organismus sich bilden. Virchows Archiv 68 pag. 59 ff. 1876.
9. G. Wegner. Chirurgische Bemerkungen über die Peritonealhöhle, mit besonderer Berücksichtigung der Ovariectomie. Langenbecks Archiv 20 pag. 51 ff. 1877.
10. E. Senftleben. Beiträge zur Lehre von der Entzündung und den dabei auftretenden Elementen. Virchows Archiv 72 pag. 542 ff. 1878.
11. L. Hallwachs. Über Einheilung von organischem Material unter antiseptischen Cautelen. Langenbecks Archiv 24 pag. 112 ff. 1879.

12. E. Senffleben. Über den Verschluss der Blutgefäße nach der Unterbindung. Virchows Archiv 77 pag. 421 ff. 1879.
13. H. Tillmanns. Experimentelle und anatomische Untersuchungen über Wunden der Leber und Niere. Ein Beitrag zur Lehre von der antiseptischen Wundheilung. Virchows Arch. 78 pag. 437 ff. 1879.
14. P. Baumgarten. Zur Lehre von der sogenannten Organisation der Thromben und zur Frage von der pathologischen Bindegewebsneubildung. Virchows Archiv 78 pag. 497 ff. 1879.
15. A. Rosenberger. Über das Einheilen unter antiseptischen Cautelen und das Schicksal frischer und toter Gewebsstücke in serösen Höhlen. Langenbecks Arch. 25 pag. 771 ff. 1880.
16. F. M. Balfour. Handbuch der vergleichenden Embryologie. Aus dem Englischen übersetzt von Dr. B. Vetter. 1881.
17. G. Leopold. Experimentelle Untersuchungen über das Schicksal implantierter Föten. Archiv für Gynäkologie 18 pag. 53 ff. 1881.
18. W. Dementjew. Die Einheilung von Fremdkörpern in Knochen und Gelenken. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 16 pag. 517 ff. 1881.
19. Th. Gies. Über Heilung von Knorpelwunden. Langenbecks Archiv 26 pag. 848 ff. 1881.
20. E. Marchand. Über die Bildungsweise der Riesenzellen um Fremdkörper und den Einfluss des Jodoforms hierauf. Virchows Archiv 93 pag. 518 ff. 1883.
21. L. v. Lesser. Über das Verhalten des Catgut im Organismus und über Heteroplastik. Virchows Archiv 95 pag. 211 ff. 1884.
22. E. Scheuerlen. Die Entstehung und Erzeugung der Eiterung durch chemische Reizmittel. Langenbecks Archiv 32 pag. 500 ff. 1885.
23. P. Grawitz und W. de Bary. Über die Ursachen der subcutanen Entzündung und Eiterung. Virchows Archiv 108 pag. 67 ff. 1887.
24. E. Scheuerlen. Weitere Untersuchungen über die Entstehung der Eiterung; ihr Verhalten zu den Ptomainen und zur Blutgerinnung. Langenbecks Archiv 36 pag. 925 ff. 1887.
25. O. Hertwig. Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen und der Wirbeltiere. 2. Aufl. 1888.
26. F. Marchand. Untersuchungen über die Einheilung von Fremdkörpern. Zieglers Beiträge IV, I. 1888.
27. Th. v. Dembowsky. Über die Ursachen der peritonealen Adhäsionen nach chirurgischen Eingriffen mit Rücksicht auf die Frage des Ileus nach Laparotomien. Langenbecks Archiv 37 pag. 745 ff. 1888.

28. O. Israel. Practicum der pathologischen Histologie. 1889.
 29. P. Grawitz. Beitrag zur Theorie der Eiterung. Virchows Archiv 116 pag. 116 ff. 1889.
 30. H. Fol. Vergleichende mikroskopische Anatomie.
 31. F. Salzer. Über Einheilung von Fremdkörpern. 1890.
 32. O. Hertwig. Experimentelle Studien am tierischen Ei vor, während und nach der Befruchtung. Erster Teil. 1890.
 33. O. Hertwig. Über die physiologische Grundlage der Tuberculinwirkung. 1891.
 34. E. Ziegler. Lehrbuch der allgemeinen und speziellen pathologischen Anatomie. 7. Aufl. 1892.
 35. C. Günther. Einführung in das Studium der Bakteriologie mit besonderer Berücksichtigung der mikroskopischen Technik. 3. Aufl. 1893.
-

